Uvodnik
Leading article

SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA

GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFECTIONS

VIŠNJA ŠKERK, IVAN KRHEN, SMILJA KALENIĆ, IGOR FRANCETIĆ, BRUNO BARŠIĆ, ANDREJA CVITKOVIĆ KUZMIĆ, DANIJEL DEREŽIĆ, TATJANA JEREN, PETAR KES, OGNJEN KRAUS, IVAN KUVAČIĆ, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, GORAN TEŠOVIĆ, HRVOJE VRČIĆ*

Deskriptori: Infekcije mokraćnog sustava – mikrobiologija, farmakoterapija, prevencija;
Antimikrobni lijekovi za mokraćni sustava – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Smjernice

Sažetak. Preporuke za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) donesene su prema rezultatima ispitivanja rezistencije najčešćih uzročnika IMS-a na antimikrobike, što ga unatrag sedam godina provodi Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj, uz suglasnost osam stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Nekomplicirani cistitis liječi se 1, 3 ili 7 dana, kompliciran cistitis 7 dana, pijelonefritis 10–14 dana, a komplicirane IMS 7 do 14 dana, malokad dulje. U liječenju cistitisa rabe se fluorokinoloni, nitrofurantoin, betalaktamski antibiotici te u područjima niže rezistencije trimetoprim/sulfametoksazol. Jednokratna terapija fluorokinolonima primjenjuje se u inače zdravih mladih žena s normalnim urotraktom u kojih su simptomi cistitisa prisutni kraće od sedam dana. Empirijska antimikrobna terapija pijelonefritisa, rekurentnih i svih kompliciranih IMS-a mora se revidirati nakon nalaza urinokulture. U liječenju bakterijskoga prostatitisa i febrilnih IMS u muškaraca lijek je prvog izbora ciprofloksacin. Asimptomatska bakteriurija (AB) liječi se u trudnica, novorođenčadi, predškolske djece s abnormalnim urotraktom, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primalaca presađenog bubrega, u prvim danima kratkotrajne kateterizacije mokraćnoga mjehura. Preporuke su za liječenje AB-a u bolesnika sa šećernom bolesti unatrag dvije godine kontroverzne. Antimikrobna profilaksa primjenjuje se ponajprije jedan sat prije dijagnostičkoga ili terapijskoga invazivnog urološkog postupka odabranim antimikrobnim sredstvima.

Descriptors: Urinary tract infections – microbiology, drug therapy, prevention and control;
Anti-infective agents, urinary – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines

Summary. Recommendations for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections (UTI) have been made according to the results of investigation of resistance of the most frequent causative agents of UTI to antimicrobial drugs. This investigation has been conducted for the past seven years by the Committee for monitoring bacterial resistance to antibiotics in the Republic of Croatia, with consensus of eight professional societies of the Croatian Medical Association. Uncomplicated cystitis is treated 1, 3, or 7 days, complicated 7 days, pyelonephritis 10–14 days, and complicated UTI 7 to 14 days, rarely longer. For the treatment of cystitis fluorokinolons, nitrofurantoin, betalactam antibiotics, and in the fields of lower resistance trimethoprim/sulfamethoxazol are being used. Single treatment with fluorokinolons is administered to otherwise healthy young women with normal urinary tract in whom cystitis symptoms have been present for less than 7 days. Empiric antimicrobial treatment of pyelonephritis, recurrent and all complicated UTI must be reviewed after urine culture finding is obtained. In the treatment of bacterial prostatitis and febrile UTI in males, the drug of first choice is ciprofloxacin. Asymptomatic bacteriuria (AB) is treated in pregnant women, newborns, preschool children with urinary tract abnormalities, before invasive urologic and gynecologic procedures, in kidney transplant recipients, and in the first days of short term urinary bladder catheterization. Recommendations for the treatment of AB in patients with diabetes mellitus have been controversial in the past two years. Antimicrobial prophylaxis is administered mostly one hour prior to the diagnostic or therapeutic invasive urological procedure, using selected antimicrobial agents.

Liječ Vjesn 2004;126:169–181

Uvod[1–3]

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova. Oko 50% žena najmanje jedanput u životu ima IMS. IMS čine 40–60% svih bolničkih infekcija.

Svrha terapije IMS-a jest nestanak kliničkih simptoma i iskorjenjivanje infekcije radi sprječavanja recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primijenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijega antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr Fran Mihaljević« Zagreb** (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; prof. dr. sc. Bruno Barišić, dr. med.; prof. dr. sc. Tatjana Jeren, dr. med.; Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; Goran Tešović, dr. med.), **Klinika za urologiju KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.; prof. dr. sc. Danijel Derežić, dr. med.), **Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Klaićeva** (Andreja Cvitković Kuzmić, dr. med.), **Zavod za dijalizu KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.), **Klinika za urologiju KB »Sestre milosrdnice« Zagreb** (prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, dr. med.; Hrvoje Vrčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. V. Škerk, Klinika za infektivne bolesti, Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb

Primljeno 17. rujna 2004., prihvaćeno 24. rujna 2004.

poremetiti normalnu crijevnu floru. Pri odabiru antimikrobnog lijeka treba paziti na njegovu farmakodinamiku, farmakokinetiku, nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, kontraindikacije za primjenu, cijenu, poziciju na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, jednostavnost primjene, te individualne osobine pojedinačnog bolesnika i pojedinačne infekcije. IMS čine heterogenu skupinu kliničkih sindroma i bolesti koji se osim po lokaciji, međusobno razlikuju po epidemiologiji i etiologiji, težini poremećaja općega stanja i općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Djelotvornost primijenjenoga antimikrobnog lijeka korelira s njegovom inhibitornom koncentracijom u mokraći, a ne u plazmi i tkivu. Koncentracije mnogih antimikrobnih lijekova mnogo su više u mokraći od odgovarajućih koncentracija u drugim tkivnim tekućinama pa mogu doseći minimalnu inhibitornu koncentraciju nekih *in vitro* rezistentnih mikroorganizama. Serumske koncentracije antimikrobnih lijekova važne su u liječenju bolesnika s pijelonefritisom i bakterijemijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom potrebno je modificirati dozu antimikrobnog lijeka koji se primarno izlučuje bubregom te se iz organizma ne može odstraniti drugim mehanizmima. Insuficijentni bubrezi neće moći koncentrirati antimikrobni lijek u mokraći, što će rezultirati otežanom eradikacijom bakteriurije. To je i razlog neuspjele terapije urinarnih infekcija aminoglikozidima u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom sredstva su prvog izbora za liječenje IMS-a penicilini i cefalosporini.

Posljednjih desetak godina više smo puta upozoravali na važnost IMS-a te, komparirajući upute iz svjetske literature nastojali dati za nas prihvatljive smjernice dijagnostike i liječenja.[4–14]

Te smo smjernice priređivali dulje od godinu dana. Proučili smo opsežnu svjetsku literaturu, održali niz predavanja širom Hrvatske, proanalizirali pitanja i primjedbe što su ih nakon predavanja kolege postavljali, te uskladili međusobna stajališta.

Preporuke su napravljene u skladu sa zbirnim podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj prema kojima je *E. coli,* koja uzrokuje >80% nekompliciranih IMS-a u razdoblju praćenja od godine 1996. do 2003. bila *in vitro* dobro osjetljiva na nitrofurantoin (rezistencija 3–4%), norfloksacin (rezistencija 5–8 %), koamoksiklav (rezistencija 6–12%), cefaleksin (rezistencija 9–13%), cefuroksim (rezistencija 3–12%), te gentamicin (rezistencija 5–8%).[15–18] Rezistencija na amoksicilin bila je 47 do 54%, a na kotrimoksazol od 22 do 25%.[15–18] Ti podaci bili bi još korisniji kada bi se mikroorganizmi razvrstali prema uzorcima iz kojih su izolirani i kada bi se posebno prikazali uzročnici bolničkih infekcija. Pri određivanju empirijske antimikrobne terapije IMS-a od neprocjenjive je važnosti uvid u lokalna istraživanja uzročnika određenih kliničkih sindroma i njihova osjetljivost na antimikrobna sredstva, zbog čega ove smjernice treba smatrati orijentacijskim i općim uputama koje treba uskladiti s lokalnom situacijom.[19–22]

Biološki i dijagnostički kriteriji i ocjena djelotvornosti antimikrobnog IMS-a

Djelotvornost provedene terapije IMS-a može se objektivno procijeniti praćenjem urinokulture. Simptomi IMS-a često prolaze i bez primijenjene antimikrobne terapije i uz daljnju prisutnost signifikantne bakteriurije, odnosno simptomi IMS-a mogu perzistirati mjesecima uz odsutnost signifikantne bakteriurije.[1–3]

Tablica 1. *Signifikantna bakteriurija u različitim tipovima IMS-a*
Table 1. *Significant bacteriuria in different types of UTI*

Tip infekcije Type of infection	Signifikantna bakteriurija Significant bacteriuria
Akutni nekomplicirani simptomatski cistitis u žene Acute uncomplicated symptomatic cystitis in women	
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama infection caused by gram-negative bacteria	$\geq 10^3$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana stafilokokima infection caused by staphylococci	$\geq 10^2$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana koliformnim bakterijama infection caused by coliform bacteria	$\geq 10^2$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana gore nenavedenim bakterijama infection caused by other bacteria	$\geq 10^5$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Akutni nekomplicirani simptomatski pijelonefritis u žene Acute uncomplicated symptomatic pyelonephritis in women	
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama infection caused by gram-negative bacteria	$\geq 10^4$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana stafilokokima infection caused by staphylococci	$\geq 10^3$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Komplicirane simptomatske IMS Complicated symptomatic UTI	$\geq 10^4$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Simptomatske IMS u muškaraca Symptomatic UTI in men	$\geq 10^3$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Bolesnici s asimptomatskom bakteriurijom Patients with asymptomatic bacteriuria	
žene/women	$\geq 10^5$ bakterija/mL mokraće u dva uzastopna uzorka $\geq 10^5$ bacteria/mL urine in two consecutive samples
muškarci/men	$\geq 10^4$ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine

Uzorak mokraće za bakteriološku analizu uzima se nakon što osoba barem tri sata nije mokrila. Najčešće je obavlja metodom čistoga srednjeg mlaza mokraće, znatno rjeđe uzimanjem mokraće urinarnim kateterom ili suprapubičnom punkcijom.

Bakteriološka analiza mokraće obvezna je prije početka antimikrobne terapije IMS-a u trudnica, bolesnika sa šećernom bolesti, pri sumnji na pijelonefritis, kod rekurentnih IMS-a, kod kompliciranih IMS-a, te ako prethodna terapija nije bila uspješna.[1–3,23] Signifikantna bakteriurija dogovoren je broj bakterija po 1 mL mokraće kojim se želi razgraničiti značajna patološka bakteriurija kao znak IMS-a, od kontaminacije mokraće.[24–27] Kriteriji signifikantne bakteriurije prikazani su na tablici 1.[1,3,24–27] Za bolesnike sa simptomatskim IMS-om za dijagnozu je, uz signifikantnu bakteriuriju potrebna i leukociturija.[28] Urinokultura se ne mora učiniti u bolesnica sa simptomima nekompliciranog cistitisa, nego se u njih može započeti empirijska antimikrobna terapija na temelju prisutnosti kliničkih simptoma i leukociturije.[23]

Bakteriološka kontrola mokraće provodi se 48–72 sata nakon završetka terapije, 5–9 dana (1–2 tjedna) nakon završetka terapije i 4–6 tjedana nakon završetka terapije.[29,30] U odabranih bolesnika bakteriološka kontrola mokraće provodi se i 48 sati nakon početka liječenja. Kontrola 48–72 sata nakon završetka liječenja toliko je često lažno negativna da je izgubila na svojem značenju. Kontrola 4–6 tjedana nakon terapije odnosi se u prvom redu na muškarce i žene s kompliciranim IMS-om.

Ako se u mokraći uzetoj 48–72 sata nakon započete terapije dokaže signifikantna bakteriurija, riječ je o neprikladnoj terapiji, premaloj koncentraciji lijeka ili o rezistenciji uzročnika IMS-a na primijenjeni lijek. Premaloj koncentraciji lijeka može biti uzrok neredovito uzimanje lijeka, premale doze, loša crijevna resorpcija ili slaba bubrežna ekskrecija kao posljedica bubrežne insuficijencije.

Ako se u mokraći uzetoj 48–72 sata nakon započete terapije dokažu bakterije u nižem broju nego što je to bilo prije početka liječenja, može biti posrijedi kontaminacija iz uretre ili vagine, ili perzistencija infekcije u urotraktu. Jednostavan način za određivanje značenja nalaza toga malog broja bakterija jest prekinuti antimikrobnu terapiju i pratiti nalaz urinokulture. Perzistencija bakterija u urotraktu vrlo brzo će se očitovat nalazom signifikantne bakteriurije.

Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa uz prisutnost tipičnih kliničkkih simptoma temelji se na nalazu od $\geq 10^4$ bakterija u mililitru prvog ili srednjeg mlaza mokraće i nalazu od ≥10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta prvog ili srednjeg mlaza mokraće gledanog pod velikim povećanjem.[31]

Razlikovanje kroničnih oblika sindroma prostatitisa moguće je određivanjem leukocita i sekvencijalnim kvantitativnim bakteriološkim kulturama triju mlazova mokraće i eksprimata prostate (test »četiriju čaša«), metodom koju su godine 1968. opisali Meares i Stamey.[32] Budući da je ovaj test kompliciran i skup, u novije se vrijeme upotrebljava jednostavnija i jeftinija metoda, test »dviju čaša«. Pretražuju se dva uzorka mokraće: srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate.[33]

Kriterij za dijagnozu kroničnoga bakterijskog prostatitisa jest nalaz od $\geq 10^3$ gram-negativnih ili $\geq 10^4$ gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu prisutnost ≥10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim povećanjem.[31,34–36]

Na dijagnozu kroničnoga bakterijskog prostatitisa upućuje i nalaz od 10 i više puta većega broja bakterija u prostatnom eksprimatu i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže nego u prvom i u srednjem mlazu mokraće.[31,34–36]

Bolesnici s upalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (nebakterijski prostatitis) imaju upalni nalaz, odnosno 10 i više leukocita u svakom vidnom polju sedimenta prostatnom eksprimata ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, nakon centrifugiranja tijekom 5' na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem. U tih se bolesnika standardnim mikrobiološkim metodama ne može odrediti bakterijska etiologija prostatitisa.[31,34–36]

Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (prostatodinija) nemaju upalnog nalaza u eksprimatu prostate, odnosno u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže. U tih se bolesnika ni primjenom najsuvremenijih mikrobioloških i molekularnih dijagnostičkih metoda ne mogu dokazati eventualni i potencijalni uzročnici prostatitisa.[31,34–36]

Asimptomatski upalni prostatitis otkrije se tijekom dijagnostičke obrade infertilnosti, supfebrilnosti, reaktivnog artritisa, povišene vrijednosti PSA, te patohistološkim pregledom dijelova prostate odstranjenih operacijom.[31,34–36]

Ocjena uspješnosti provedene antimikrobne terapije bakterijskoga prostatitisa donosi se standardiziranim kontrolnim postupcima: sekvencijalne, kvantitativne bakteriološke kulture i nalaz leukocita u trima mlazovima mokraće i u prostatnom eksprimatu rade se 4–6 tjedana nakon završene antimikrobne terapije (rano praćenje) i 6 mjeseci nakon završene antimikrobne terapije (kasno praćenje), a urinokultura 5–9 dana od početka antimikrobnog liječenja i 3 mjesseca nakon završene antimikrobne terapije.[37]

Akutni cistitis

Akutni je cistitis jedna od najčešćih bakterijskih infekcija u žena.[28] Većina je bolesnica u dobi su od 15 do 50 godina.[1–3] Seksualna aktivnost, primjena raznih lokalnih ili hormonskih kontracepcijskih sredstava, odgađanje mokrenja nakon spolnog odnosa, kao i nedavna upotreba antibiotika čimbenici su koji povećavaju učestalost.[38–44] U žena s akutnim cistitisom vjerojatnost postojanja okultne bubrežne infekcije veća je ako simptomi traju 7 dana ili dulje, ako postoji podatak o nedavnom IMS-u i u žena nižeg socijalno-ekonomskog statusa.[45,46] Najčešći uzročnici akutnoga nekompliciranog cistitisa jesu *Escherichia coli* (oko 85%), *Klebsiella, Proteus mirabilis, Enterococcus*, te *Staphylococcus saprophyticus*. Prema podacima iz svjetske literature *Staphylococcus saprophyticus* uzročnik je oko 10% cistitisa.[1–3,28] U sjevernoeuropskim zemljama *S. saprophyticus* u ljetnim je mjesecima (lipanj – kolovoz) uzročnik i do 40 % svih nekompliciranih IMS-a.[47,48] Razlog tomu nije razjašnjen. Zapaža se sve veća učestalost enterokoka, što je posebno zapaženo u Hrvatskoj.[20,21] *Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., te Citrobacter spp*., tipično se pojavljuju u bolesnika koji su višekratno primali antimikrobna sredstva ili koji su IMS stekli u bolnici. *Proteus spp., Morganella morganii* i *Providenntia spp*. češće se nalaze u alkalnoj mokraći bolesnika s urolitijazom i tumorima urotrakta. *Proteus spp*. povremeno se nalazi kao kontaminant u mokraći dječaka jer je dio normalne flore prepucija.[28]

Liječenje cistitisa uobičajeno se započinje empirijskom antimikrobnom terapijom, pri čemu je posebno važno poštovati lokalno praćenu rezistenciju bakterija na antimikrobna sredstva.[49]

U oko 50 % bolesnica cistitis je samoograničena benigna infekcija.[3,28] Najvažniji razlog antimikrobnog liječenja jest prevencija ascendentne infekcije bubrega.[50] U liječenju cistitisa rabe se različiti antimikrobni lijekovi tijekom 1, 3 ili 7 dana (tablica 2).[28,49,51–53] Općenito je pravilo da su betalaktamski antibiotici (ampicilin, amoksicilin, cefalosporini, različite kombinacije betalaktamskih antibiotika i inhibitora betalaktamaza) u eradikaciji bakteriurije slabije djelotvorni od trimetoprim-sulfametokszola (TMP-SMX), trimetoprima i fluorokinolona.[3,28,49,54,55] Razlog tomu nije veća rezistencija uzročnika na betalaktame, nego je mogući razlog brza eliminacija betalaktama iz mokraće i »subinhibitorni efekt« TMP/SMX i fluorokinolona zahvaljujući kojem ti antimikrobici u koncentracijama nižima od minimalnih inhibitornih koncentracija djeluju na bakterijsku virulenciju, posebno na adherenciju.[28,56]

Bez obzira na to je li bakteriurija eliminirana ili nije, klinički simptomi cistitisa obično nestaju nakon tri dana.[49] U liječenju akutnog cistitisa postoji slaba korelacija između bakteriološke

Tablica 2. *Antimikrobno liječenje akutnoga nekompliciranog cistitisa*
Table 2. *Antimicrobial treatment of acute uncomplicated cystitis*

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment	Empirijska terapija Empirical therapy
7	nitrofurantion/nitrofurantoin
3	norfloksacin/norfloxacin
3–7	cefaleksin/cefalexin
3–7	koamoksiklav/coamoxiclav
1	norfloksacin/norfloxacin 800 mg
jednokratna terapija single dose	ciprofloksacin/ciprofloxacin 500 mg trimetoprim/sulfametoksazol 1,92 g trimetoprim/sulfamethoxazole

Antibiotici za koje nije navedena doza primjenjuju se prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu
Antibiotics for which no dose is listed are administered according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

i kliničke djelotvornosti raznih antimikrobika, a nije niti dokazana razlika u kliničkoj djelotvornosti betalaktamskih antibiotika i TMP-SMX, odnosno fluorokinolona.[28]

Antibiotici za koje nije navedena doza primjenjuju se prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu.

Kratkotrajno liječenje osigurava bolju suradljivost bolesnika, reducira troškove liječenja i minimalizira rizik od nuspojava.[50] Svi testirani antimikrobici pokazali su slabiju djelotvornost ako su primijenjeni u jednokratnoj dozi, nego ako su primijenjeni u tijeku tri i više dana.[50,53,55,57] Trimetoprim-sulfametoksazol u usporedbi s nizom ostalih antimikrobika, pokazao je u jednokratnoj primjeni najvišu bakteriološku djelotvornost, koja je još porasla u trodnevnoj terapiji.[28] To je, uz nisku cijenu, bio razlog što je TMP-SMX godinama bio lijek prvog izbora u empirijskoj terapiji akutnog cistitisa. Budući da unatrag desetak godina rezistencija *E. coli* u mnogim dijelovima svijeta i u Hrvatskoj doseže 10–20%, pa i više, te ta *in vitro* rezistencija reducira klinički uspjeh TMP-SMX s 95 na 60%, a bakteriološku eradikaciju s 93 na 50%, jasno je da se pozicija kotrimoksazola mijenja.[51] U zemljama u kojima je *in vitro* rezistencija *E. coli* viša od 15%, TMP-SMX ne može biti lijek za empirijsku antimikrobnu terapiju IMS-a.

Tablica 3. *Antimikrobno liječenje akutnog cistitisa*
Table 3. *Antimicrobial treatment of acute cystitis*

Kompliciraju ći čimbenici Complicating factors	Trajanje liječenja Duration of treatment (dani/days)	Empirijska terapija Empirical therapy
anatomski ili funkcionalno promijenjeni urotrakt anatomic or functional urinary tract abnormalities		
urolitijaza urolithiasis		cefalosporini II. generacije* II[nd] generation cephalosporines norfloksacin
zahvat na urogenitalnome traktu unatrag 2 tjedna intervention on urogenital tract in past 2 weeks		koamoksiklav/coamoxiclav* ciprofloksacin/ciprofloxacin* nitrofurantoin/nitrofurantoin
šećerna bolest/diabetes	7	kotrimoksazol/cotrimoxazole
imunosupresija immunosuppression		
postmenopauza/postmenopause		
primjena kontracepcijskih sredstava ako simptomi traju dulje od 7 dana use of contraceptives if symptoms persist over 7 days		
kod relapsa infekcije in recurrent infection		
preboljeli pijelonefritis previous pyelonephritis		
nedavna primjena antibiotika recent use of antibiotics		
hospitalno akvirirani IMS nosocomial UTI		
dob iznad 65 godina age above 65 years		
cistitis u muškarca cystitis in men		
trudnoća/pregnancy	7–14	cefalosporini II. i III. generacije* II[nd] and III[rd] generation of cephalosporins koamoksiklav/coamixiclav* amoksicilin/amoxicillin* nitrofurantoin/nitrofurantoin**

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu.
Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults
* peroralni oblici/oral forms
** ne u II trimestru/not in the II[nd] trimester

Jednokratna i jednodnevna terapija nekompliciranog cistitisa pogodna je u spolno aktivnih žena, te općenito u mlađih žena koje imaju normalan urotrakt i u kojih simptomi traju kraće od sedam dana.[28,49,51] U područjima niske rezistencije na TMP/SMX lijek je prvog izbora TMP/SMX, a u područjima više rezistencije na TMP/SMX, to su fluorokinoloni. Betalaktamski antibiotici pokazali su u ovom režimu prenizak postotak izlječenja i pogodni su samo za višednevnu terapiju. Nedostatak jednodnevne terapije jest u tome što ne djeluje na okultne infekcije bubrega i što ne postiže dovoljne koncentracije u rodnici.[28,49,51]

Trodnevna antimikrobna terapija nekompliciranog cistitisa, učinkovitija je od jednokratne i jednodnevne, a ima manje potencijalnih nuspojava od sedmodnevne terapije (kolpitis uzrokovan kandidom, alergijske reakcije).[50] Za trodnevnu terapiju primarno se preporučuju fluorokinoloni, odnosno TMP/SMX u područjima niže rezistencije, te kao drugi izbor cefalosporini prve generacije i koamoksiklav.[28, 49–53]

Ako akutni nekomplicirani cistitis želimo liječiti nitrofurantoinom, treba ga primijeniti tijekom sedam dana.[40, 58] Za sada nema dovoljno podataka o učinkovitosti trodnevne terapije nitrofurantoinom.

Kada u bolesnika s cistitisom postoje čimbenici komplikacija, liječenje traje sedam dana (tablica 3). U tih je bolesnika indicirano učiniti urinokulturu, prema čijem će se nalazu empirijska terapija eventualno naknadno korigirati.[23]

Akutni uretritis/Uretralni sindrom/ Dizurija-Piurija sindrom

Preporuke za liječenje akutnoga negonokoknog uretritisa/ uretralnog sindroma čiji su najčešći uzročnici *C. trachomatis* i *U. urealyticum* jesu: azitromicin 1×1,0 g po., jednokratno, doksiciklin 2×100 mg po./7 dana, eritromicin 4×500 mg po./7 dana, ofloksacin 2×300 mg po/7 dana ili levofloksacin 1×500 mg po./7 dana.[59, 60] U trudnica se može primijeniti azitromicin i eritromicin tijekom cijele trudnoće te doksiciklin tijekom prvog trimestra.[59–62] Za ovu indikaciju u trudnoći može se primijeniti amoksicilin, eventualno i klindamicin.[61,62] Istodobno treba liječiti i seksualnog partnera.[59,60]

Mnoge žene s akutnim uretralnim sindromom imaju periuretralnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama te neznačajan broj bakterija (npr. *E. coli, S. saprophyticus*, druge koliformne bakterije) u mokraći. U tih bolesnica primjenjuju se antimikrobni lijekovi koji se rabe u liječenju cistitisa.[28,51,52]

Akutni nekomplicirani pijelonefritis

Akutna upala bubrega praćena signifikantnom bakteriurijom u osoba s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom i odsutnošću drugih bolesti i stanja koja mogu pospješiti infekciju i povećati učestalost relapsa i reinfekta jest akutni nekomplicirani pijelonefritis. U više od 80% bolesnika uzročnik akutnoga nekompliciranog pijelonefritisa jest *E. coli*.

Bolesnike s akutnim pijelonefritisom treba zbog težine općega stanja često hospitalizirati. Potrebno je osigurati dobru hidraciju i analgoantipiretike po potrebi. Za liječenje pijelonefritisa preporučuje se što prije staviti infekciju pod nadzor velikim dozama parenteralnih antibiotika i time spriječiti ireverzibilno oštećenje samog bubrega, pa zatim relativno rano (24–72 sata od postizanja afebrilnosti) prijeći na peroralnu primjenu prikladnog antibiotika.[28,63,64] Preporuke za liječenje akutnog pijelonefritisa prikazane su u tablici 4. Prije započinjanja antimikrobne terapije u bolesnika s pijelonefritisom indicirano je učiniti urinokulturu.[23]

Tablica 4. *Antimikrobno liječenje akutnoga nekompliciranog pijelonefritisa*
Table 4. *Antimicrobial treatment of uncomplicated acute pyelonephritis*

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment (days)	Empirijska terapija Empirical therapy
10–14	cefalosporini II. i III. generacije II[nd] and III[rd] generation of cephalosporins koamoksiklav/coamixiclav gentamicin/gentamicin ciprofloksacin/ciprofloxacin TRUDNOĆA/PREGNANCY: cefalosporini II. i III. generacije II[nd] and III[rd] generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu / Antimicrobial drugs are administered according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

Tablica 5. *Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava*
Table 5. *Complicating factors in urinary tract infections*

Komplicirajući čimbenici u IMS-u/Complicating factors in UTI	
Opstrukcija Obstruction	urolitijaza, tumori, benigna prostatična hiperplazija, strikture, kongenitalne abnormalnosti, divertikuli, ciste, stenoza p-u vrata urolithiasis, tumors, benign prostatic hyperplasia, strictures, congenital abnormalities, diverticula, cysts
Strana tijela Foreign bodies	urinarni kateter, proteze, nefrostamski kateteri urinary catheter, prosthesis, nephrostomic catheters
Metaboličke i druge bolesti Metabolic and other diseases	šećerna bolest, imunosupresija, insuficijencija bubrega, stanje nakon transplantacije, spužvasti bubreg diabetes, immunosuppression, renal insufficiency, condition after transplantation, sponge kidney
Funkcionalne abnormalnosti Functional abnormalities	neurogeni mjehur, vezikouretralni refluks neurogenic bladder, vesicourethral reflux
Drugo Other	dijagnostički i terapijski instrumentalni i kirurški zahvati na urotraktu, derivacije mokraće, muški rod, trudnoća dob >65 godina, bolnički IMS, nedavna uporaba antibiotika diagnostic and therapeutic instrumental and surgical procedures on urinary tract, urine derivation, male gender, pregnancy, age >65 years, nosocomial UTI, recent use of antibiotics

Tablica 6. *Antimikrobno liječenje kompliciranih ili bolničkih infekcija mokraćnog sustava*
Table 6. *Antimicrobial treatment of complicated or nosocomial urinary tract infection*

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment (days)	Prema antibiogramu ili empirijska terapija naknadno usklađena prema antibiogramu According to antibiogram or empirical therapy subsequently adjusted to antibiogram
7–14–21 iznimno do 12 mjeseci exceptionally up to 12 months	ciprofloksacin/ciprofloxacin cefalosporini II. i III. generacije II[nd] and III[rd] generation of cephalosporins amoksicilin-klavulanska kiselina+aminoglikozid amoxicillin-clavulonic acid+aminoglycoside cefepim/cefepim piperacilin-tazobaktam/piperacillin aminoglikozidi/aminoglycosides meropenem/meropenem imipenem-cilastatin/imipenem-cilastatin vankomicin/vancomycin kombinacije/combinations

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj ili višoj dozi za odraslu osobu / Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium or higher dose for adults

Kao inicijalna empirijska terapija preporučuje s cefalosporin II. ili III. generacije, koamoksiklav, gentamicin ili ciprofloksacin. Kod klinički težih oblika primjenjuju se različite kombinacije navedenih antibiotika.

Pijelonefritis se liječi 10–14 dana. U slučaju žarišne upale ili formiranja apscesa, liječenje se provodi 4 i više tjedana.[63] Pijelonefritis u trudnica liječi se 10–14 dana, najbolje bolnički, primjenom cefalosporina ili aminopenicilina.[62]

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Komplicirane IMS čine heterogenu skupina kliničkih sindroma koji se razlikuju po prisutnim komplicirajućim čimbenicima, po tijeku, težini kliničke slike, razvoju dodatnih komplikacija, te po potrebnom terapijskom režimu glede duljine liječenja i izbora antimikrobnog lijeka (tablica 5).[65,66]

Komplicirane IMS vrlo su rijetko pojedinačne, a često rekurentne s relapsima i recidivima. Najčešći uzročnici kompliciranih IMS jesu *E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Providentia spp., Pseudomonas spp., Candida spp., Enterococcus spp., Staph. aureus* i drugi. U >10% bolesnika s kompliciranim IMS istodobno su prisutna 2 ili više uzročnika.[1–3, 65, 66]

Za liječenje kompliciranih IMS-a važno je utvrditi i pokušati ukloniti ili barem staviti pod kontrolu čimbenike koji tu IMS čine kompliciranom.[1–3, 65, 66] Preporučuje se sedmodnevno do četrnaestodnevno antimikrobno liječenje samo u relapsima i reinfektima, odnosno u slučajevima akutnih egzacerbacija, i to u prvom redu prema antibiogramu uzročnika.[68–70] Kadkada je međutim, liječenje potrebno započeti empirijskom antimikrobnom terapijom, za čije je određivanje važno poštovati lokalne nalaze najčešćim uzročnikom IMS-a i njihovu osjetljivost na antimikrobna sredstva (tablica 6). U liječenju kompliciranih IMS-a nerijetko je potrebna kombinirana antimikrobna terapija.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom u liječenju IMS-a treba dati prednost betalaktamskim antibioticima.[71, 72]

Kod opstruktivne uropatije potrebno je rano uklanjanje uzroka opstrukcije bubrega da bi se poboljšala opskrba bubrega krvlju, povećala koncentracija antibiotika u tkivu i mokraći i izbjegla trajna oštećenja bubrega.[73]

IMS su najčešće bolnički akvirirane infekcije i gotovo uvijek povezane su s trajnim urinarnim kateterom.[65] Najčešći izvor bakterijemije gram negativnim štapićima jest kateterizirani urotrakt.[74] Većina je uz trajni urinarni kateter povezanih infekcija asimptomatska, no mogu nastati simptomatske teške infekcije, uključujući bakterijemiju i sindrom sepse, te uzrokovati i smrt. Dokazano djelotvorni postupci koji će spriječiti nastanak uz urinarni kateter povezanih infekcija jesu: izbjegavati primjenu urinarnoga katetera, primijeniti ga kada je to nužno, aseptično ga uvesti, što više skratiti vrijeme kateterizacije, održavati zatvoren drenažni sustav, te eventualno primijeniti antikrobike prva četiri dana kateterizacije.[74,75,76] Liječiti treba samo simptomatske IMS. Većina IMS-a uzrokovanih kandidom upravo je u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom. Izlječenje kandidurije katkad se postiže odstranjenjem urinarnoga katetera, a katkad je potrebna primjena flukonazola 100 mg na dan tijekom 7 dana ili jednokratna intravenska primjena amfotericina B (0,3 mg/kg).[51,77,78] Liječenje ili kemoprofilaksa asimptomatske kandidurije nije potrebno, osim u osoba s presađenim bubregom i osoba kojima predstoji kirurški zahvat na urotraktu.[79]

Jedan od razloga neuspjeha antimikrobne terapije kompliciranih IMS-a jest formiranje bakterijskog biofilma.[80] Postojanje biofilma dokazano je na trajnome urinarnom kateteru, inficiranim kamencima, ožiljkastom i nekrotičnom bubrežnom tkivu, i to najčešće u bolesnika s kroničnom opstruktivnom

uropatijom i kroničnim bakterijskim prostatitisom. Protiv biofilma dokazano su djelotvorni ciprofloksacin, ofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampin i linezolid. Zlatni standard u liječenju infekcija biofilmom jest prevencija.

Infekcije mokraćnoga sustava u muškaraca

IMS u muškaraca mlađih od 50 godina jesu rijetkost i njihova pojava mora biti poticaj za traženje eventualnih uroloških abnormalnosti i ispitivanje prostate.[66,81,82] Nekomplicirane IMS, pijelonefritis i cistitis češće nastaju u homoseksualaca, u osoba s infekcijom virusom humane imunodeficijencije, u muškaraca čije seksualne partnerice imaju vaginalnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama, te u osoba u kojih nije učinjena cirkumcizija.[83,84] Uzročnici tih infekcija istovjetni su uzročnicima nekompliciranih IMS-a u žena.[85,86]

Preporuke za antimikrobno liječenje akutnog cistitisa, akutnog pijelonefritisa i asimptomatske bakteriurije prikazani su na tablicama 3., 4., i 9.

U >90 % bolesnika s febrilnim IMS-om dokazana je supklinička koinfekcija prostate, te se u tih bolesnika preporučuje liječenje ciprofloksacinom tijekom 2 tjedna.[86,87]

Akutni bakterijski prostatitis

Akutni bakterijski prostatitis (ABP) očituje se burnom kliničkom slikom, naglim početkom, visokom temperaturom, tresavicom, općim simptomima infekcije, bolovima perinealno, u donjem dijelu leđa i trbuha, bolnim urgentnim mokrenjem, katkad i opstruktivnim poremećajima sve do retencije.[31,34–36] Ti se bolesnici zbog općega lošeg stanja, potrebe parenteralne terapije i retencije mokraće često hospitaliziraju. U početku bolesti potrebni su adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolice. Bolesnici s ABP-om moraju barem u prvo vrijeme mirovati kako se infekcije ne bi proširila na susjedne organe. Antimikrobno liječenje treba početi čim se postavi klinička dijagnoza (tablica 7). Nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, empirijska se antimikrobna terapija po potrebi korigira. Najčešći uzročnici ABP-a jesu *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella spp., Enterococcus spp.* i rjeđe *Pseudomonas aeruginosa i Staphylococcus epidermidis*. U ABP-u dolazi do brzog umnožavanja bakterija, a integritet prostatične kapsule je narušen. Za empirijsku se terapiju prema mišljenju eksperata preporučuju betalaktamski antibiotici, aminoglikozidi, fluorokinoloni i kotrimoksazol.[31,34,35]

Tablica 7. *Antimikrobno liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa i akutne egzacerbacije kroničnoga bakterijskoga prostatitisa*
Table 7. *Antimicrobial treatment of acute bacterial prostatitis and acute exacerbations of chronic bacterial prostatitis*

Duljina liječenja (tjedni) Duration of treatment (weeks)	Empirijska terapija Empirical therapy
4–6*	betalaktamski antibiotici (cefalosporini II. i III. generacije, koamoksiklav) beta-lactam antibiotics (IInd and IIIrd generation of cephalosporins, coamoxiclav)
4–12**	aminoglikozidi/aminoglycosides fluorokinoloni – ciprofloksacin, ofloksacin fluorokinolons – ciprofloxacin, ofloxacin kotrimoksazol/cotrimoxazole azitromicin/azithromycin
2–4***	tetraciklini – doksiciklin tetracyclines – doxycycline eritromicin/erythromycin kombinacije/combinations

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu, osim azitromicina za koji se preporučuje pulsna terapija.
Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults, except azithromycin for which pulsed therapy is recommended
* akutni bakterijski prostatitis/acute bacterial prostatitis
** akutna egzacerbacija kroničnoga bakterijskog prostatitisa
acute exacerbation of chronic bacterial prostatitis
*** kada su uzročnici *C. trachomatis* i urogenitalne mikoplazme
when causative agents are *C. trachomatis* and urogenital mycoplasma

Objavljenih kliničkih studija o liječenju ABP-a betalaktamima u literaturi nema.

U slučaju primijenjene adekvatne antimikrobne terapije bolesnikovo će se opće stanje brzo poboljšati, a lokalni simptomi smiriti. Liječenje je apscedirajućeg prostatitisa kirurško.

Akutni je prostatitis onaj u kojeg klinički simptomi traju do 3 mjeseca.[88] Ako su uzročnici ABP-a *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* ili *Mycoplasma hominis*, klinička slika nije osobito burna, a glavni kriterij za dijagnozu jest duljina trajanja kliničkih simptoma i dokaz uzročnika.[89,90] Liječenje tih bolesnika provodi se azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom ili eritromicinom.[59,60] Doze i duljina liječenja nisu još standardizirani. Azitromicin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, brzo distribuira po organizmu, postiže visoke koncentracije u tkivima i polako se izlučuje iz organizma. Rezultat novih istraživanja farmakodinamike i farmakokinetike azitromicina jest preporuka da se u bolesnika s klamidijskim prostatitisom i prostatitisom uzrokovanim ureaplazmom urealitikum, azitromicin treba primjenjivati periodično u dozi 1,0 do 1,5 grama, tri ili više puta s razmakom od 7 do 10 dana u ukupnoj dozi 3,0 do 6,0 grama.[91] Doksiciklin se primjenjuje u dozi 2×100 mg, a ofloksacin u dozi 2×300 do 2×400 mg tijekom 2 do 4 tjedna.[31,34–36] Istodobno treba liječiti i seksualnu partnericu.[59,60] Preporučuje se upotreba kondoma.

Kronični bakterijski prostatitis

Kronični bakterijski prostatitis (KBP) najčešći je uzrok relapsirajućih IMS-a u muškaraca.[31,34,35,36] Klinički simptomi kroničnog prostatitisa traju 3 mjeseca i dulje.[88] Očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti uretralnih, prostatičnih i drugih simptoma te seksualnih poremećaja. Uzročnici KBP-a ujedno su i uzročnici drugih IMS-a, a uvjet je da se u prostati mogu multiplicirati i dokazati u prostatnom eksprimatu. To su *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Enterococcus spp*. i drugi.

Liječenje KBP-a podrazumijeva primjenu nekoliko antimikrobnih lijekova u vremenu od 4 do 12 tjedana, pa i do 6 mjeseci.[31,88,92] Izbor antimikrobnog lijeka ovisan je o vrsti izoliranog ili očekivanog uzročnika, a njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka (tablica 8). Za prolazak kroz intaktnu kapsulu u tkivo i sekret kronično upalno promijenjene prostate lijek mora biti u plazmi slobodan, a ne vezan za proteine, topljiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate. U normalnim okolnostima pH prostate niži je od pH plazme. U kroničnom prostatitisu raste pH prostate, postaje neutralan ili alkalan, pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju antimikrobnog lijeka i za njegov prolazak kroz prostatnu kapsulu. Budući da fluorokinoloni imaju osobitosti kiselina i baza, oni mogu bez obzira na različite pH vrijednosti dosezati u prostati potrebne terapijske koncentracije.

Lijek prvog izbora u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa jest ciprofloksacin.[12,31,34–36,92–94]

Ciprofloksacin je izrazito aktivan prema mnogim gram-negativnim bakterijama, osobito enterobakterijaceama. Od svih fluorokinolona najaktivniji je prema psudomonasu. Nije lijek izbora za infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis jer se u stanici zadržava kratko, i to lokaliziran u citoplazmi izvan fa-

Tablica 8. *Antimikrobno liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa*
Table 8. *Antimicrobial treatment of chronic bacterial prostatitis*

Duljina liječenja (tjedni) Duration of treatment (weeks)	Antimikrobno sredstvo Antimicrobial drug
4–6 i dulje 4–6 and longer	fluorokinoloni – ciprofloksacin, ofloksacin fluorokinolons – ciprofloxacin, ofloxacin kotrimoksazol/cotramixazole azitromicin/azithromycin tetraciklini – doksiciklin tetracyclines – doxycycline eriromicin/erythromycin

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu, osim azitromicina za koji se preporučuje pulsna terapija.
Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults, except azithromycin for which pulsed therapy is recommended

Tablica 9. *Antimikrobno liječenje asimptomatske bakteriurije*
Table 9. *Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria*

Bolesnici Patients	Antimikrobna terapija Antimicrobial therapy
– trudnice/pregnant women – novorođenčad/newborns – predškolska djeca s V-U refluksom i s abnormalnim urotraktom preschool children with V-U reflux and abnormal urinary tract – prije invazivnih uroloških ili ginekoloških zahvata before invasive urologic or gynecologic procedures – primaoci transplantiranog bubrega kidney transplant recepients – kratkotrajna kateterizacija short term catheterization – šećerna bolest/diabetes	tijekom 3–7 dana prema antibiogramu 3–7 days according to antibiogram

gosoma i lizozoma. U prostatnome tkivu doseže koncentracije 2–3 puta više nego u serumu.[31,93] U seminalnim vezikulama koncentracija mu je 7–9 puta više nego u serumu. Ciprofloksacin kao niti jedan od fluorokinolona ne doseže u prostatnom sekretu odgovarajuće koncentracije u serumu.

U svrhu prevencije nastanka rekurentnih infekcija urotrakta kojima je kronični bakterijski prostatitis najčešći uzrok, može se prema nalazu uzročnika i njegove antimikrobne osjetljivosti primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna terapija niskim dozama kotrimoksazola, nitrofurantoina ili fluorokinolona.[31,34–36]

U bolesnika s rekurirajućim epizodama kroničnoga bakterijskog prostatitisa može se primijeniti intermitentna antimikrobna terapija koja se započinje pri pojavi prvih kliničkih simptoma prostatitisa.[31,34–36]

Uz antimikrobnu terapiju može se kombinirati periodična masaža prostate i termoterapija.[31,34–36,95] Vrlo se rijetko mora primijeniti transuretralna elektrosekcija prostate s tendencijom uklanjanja većine žarišta inficiranoga tkiva.

Liječenje kroničnoga klamidijskoga prostatitisa i kroničnoga prostatitisa uzrokovanog urogenitalnim mikoplazmama, koji su »neuobičajeni«, ali ne i rijetki uzročnici kroničnoga prostatitisa, provodi se kao i kod ostalih kliničkih sindroma uzrokovanih tim spolno prenosivim uzročnicima: azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom ili eritromicinom.[59,60,96,97,98] Duljina liječenja i doze za liječenje kronične klamidijske infekcije nisu standardizirani.[99,100] Naša je preporuka da duljina liječenja mora odgovarati (standardno preporučenoj) duljini liječenja kroničnoga bakterijskog prostatitisa – 4 tjedna. Preporučujemo pulsnu primjenu azitromicina u dozi 1,0 do 1,5 g, 4 ili više puta s razmakom 7–10 dana u ukupnoj dozi 4,0 do 6,0 grama.[101–105] Istodobno treba liječiti i spolnu partnericu.[59–60] Prema rezultatima malobrojnih pilot studija liječenje kroničnoga klamidijskoga prostatitisa može se uspješno provesti klaritromicinom koji, međutim, u kliničkim indikacijama za primjenu nema urogenitalne infekcije.[106–109]

Bolesnici s akutnom egzacerbacijom kroničnoga bakterijskoga prostatitisa liječe se istovjetno kao bolesnici s akutnim bakterijskim prostatitisom (tablica 7).

Upalni oblik kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije – kronični nebakterijski prostatitis

Ove bolesnike treba liječiti ponajprije antibioticima.[31,34–36,92] Budući da etiologija nije poznata, liječenje je empirijsko. Preporučuje se primjena fluorokinolona – ciprofloksacin ili ofloksacin tijekom 4 tjedna.[8,12,31.34–36,92,110]

Ako se kao uzročnik prostatitisa dokaže vaginalni trihomonas, bolesnika i partnericu treba liječiti metronidazolom ili tinidazolom.[111,112] Bolesnika treba liječiti dnevnom dozom metronidazola od 1500 do 2000 mg tijekom dva tjedna.[111] Tinidazol se primjenjuje u dozi 1,0 g na dan tijekom dvaju šestodnevnih razdoblja s razmakom od jednoga mjeseca.[112]

Prostatitis nastao u tijeku sistemnih mikoza liječi se fungicidima, a virusni prostatitis najčešće samo simptomatski.[34–36]

Asimptomatski upalni prostatitis

U većine muškaraca liječenje nije potrebno. Antimikrobno se liječenje provodi prije endoskopskog ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičnom hiperplazijom ili karcinomom prostate, u kojih je slučajno dokazana i upala. Antimikrobno liječenje provodi se u infertilnih, a inače zdravih i asimptomatskih osoba s dokazanim upalnim prostatitisom, te ako je uzročnik *C. trachomatis*.[12,31,34–36,113]

Asimptomatska bakteriurija

Nije jasno zašto osobe s asimptomatskom bakteriurijom (AB) nemaju kliničkih simptoma jer je uzrokuju istovjetne bakterije koje uzrokuju cistitis, a najčešće *E. coli*.[114] Jedan od mogućih razloga jest smanjena virulencija mikroorgaizama koji mogu koloniziratii urotrakt, ali ne i uzrokovati simptomatski IMS.[114,115]

Prevalencija AB-a u trudnoći je oko 5% i slična je prvalenciji AB-a u žena iste dobi koje nisu trudnice.[114] No, u 20% trudnica s neliječenim AB-om razvit će se pijelonefritis, za razliku od 1 do 2% trudnica u kojih je AB bilo liječen.[114,115] S obzirom na moguće komplikacije pijelonefritisa u trudnoći, kao što su prerani porođaj, mala porođajna težina, pa čak i smrt novorođenčeta, jasno je da AB u trudnoći treba liječiti.[117,118]

AB u djece koristan je pokazatelj mogućih kongenitalnih malformacija urotrakta, posebno veziko-uretralnoga refluksa, koje mogu za neko vrijeme uzrokovati bubrežnu insuficijenciju i hipertenziju.[119] AB u predškolske djece s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom benigno je stanje koje ne zahtijeva posebno liječenje.[120]

Incidencija AB-a u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom ovisi o duljini i tipu kateterizacije. AB se dokazuje u 1% bolesnika s jednokratnom kateterizacijom, u 1–5% bolesnika na kratkotrajnoj (do 30 dana) kateterizaciji, u 20% bolesnika na dugotrajnoj (više od 30 dana) kateterizaciji zatvorenim drenažnim sustavom, te u gotovo 100% bolesnika na trajnoj kateterizaciji u kojih se primjenjuje otvoreni drenažni sustav.[121–123] U bolesnika s dugotrajno uvedenim urinarnim kateterom AB će se liječiti ako postoji visok rizik od nastanka komplikacija kao što je to u imunokompromitiranih bolesnika i u onih s

ugrađenim stranim tijelima u urotraktu.[114] U bolesnika na kratkotrajnoj kateterizaciji djelotvornom se pokazala primjena antimikrobika samo u prva četiri dana.[74]

AB je tri do četiri puta učestaliji u žena sa šećernom bolesti nego u žena koje tu bolest nemaju.[124,125] I u žena i u muškaraca sa šećernom bolesti veća je učestalost razvoja komplikacija u tijeku infekcije bubrega, kao što su bakterijemija, bubrežni apsces, papilarna nekroza i emfizematoznni pijelonefritis.[126]

Gledišta o značenju AB-a u žena sa šećernom bolesti nisu usklađena. Nakon objavljivanja rezultata randomizirane studije u kojoj je ispitivano više od 100 bolesnica sa šećernom bolesti i s AB-om, koji su pokazali da AB u tih bolesnica nije pretkazatelj simptomatskih IMS-a, od početka godine 2003. zauzet je stav da sama šećerna bolest nije indikacija za probir AB-a, te da AB u tih bolesnica ne treba liječiti.[114,127,128] Prigovor dolazi, međutim, od grupe autora koji su dokazali da u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti prisutnost AB-a povećava rizik za razvoj simptomatskih IMS-a, dok u bolesnica s tipom 1 i s AB brže dolazi do smanjenja vrijednosti kreatinin klirensa, odnosno do razvoja bubrežne insuficijencije.[129–131] Budući da je u tijeku petogodišnje istraživanje više od 200 bolesnica s tipom 1 i tipom 2 dijabetesom i AB-om, bilo bi razumljivo pričekati rezultate te studije i tada donijeti revidirane preporuke za liječenje AB-a u bolesnica sa šećernom bolešću, a do tada postupati prema vlastitom nahođenju i ranijim preporukama (liječiti AB!) ili prema novim, godine 2003. donesenim preporukama (ne liječiti AB!).[129,132]

Asimptomatska bakteriurija liječi se 3–7 dana u odabranih osoba prema antibiogramu uzročnika (tablica 9).[114] Kriteriji signifikantne bakteriurije u asimptomatskih žena jest nalaz 310^5 bakterija/mL mokraće u dva uzastopna uzorka, a u asimptomatskih muškaraca $\geq 10^4$ bakterija/mL mokraće.[124]

Asimptomatska bakteriurija se ne liječi u starijih osoba, djevojaka školske dobi, žena u premenopauzi, te osoba na intermitentnoj ili dugotrajnoj kateterizaciji.

Rekurentne IMS

Rekurentne IMS jesu one koje se pojavljuju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini.[1–3]

Rekurentne IMS češće su reinfekcije, a rjeđe relapsi. Više od 95 % epizoda rekurentnoga nekompliciranog cistitisa u žena jesu reinfekcije.[133,134] U tih se žena vrlo često iz obriska rodnice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS-a. Relapsi su češći u kompliciranim IMS.[65,135] Relapsi su uzrokovani istovjetnim uzročnikom kao i IMS prije provedene terapije, a pojavljuju se unutar dva tjedna nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Najčešća mjesta bakterijske perzistencije su bubreg, kamenac i prostata. Većina reinfekcija nastane nakon više od dva tjedna, a unutar tri mjeseca nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Rezervoar za reinfekciju jest fekalna flora.

Tablica 10. *Profilaktične doze (prema antibiogramu, šest mjeseci i duže)*
Table 10. *Prophylactic doses (according to antibiogram, six months or longer)*

	¼ ili ½ terapijske doze ¼ ili ½ of therapeutic dose
nitrofurantoin/nitrofurantoin	50–100 mg
kotrimoksazol/cotrimoxazole	240–480 mg
cefaleksin/cefalexin	125–250 mg
norfloksacin/norfloxacin	200 mg
ciprofloksacin/ciprofloxacin	125 mg
TRUDNOĆA/PREGNANCY	
nitrofurantoin/nitrofurantoin*	
cefaleksin/cefalexin	

* ne u III. trimestru/not in the IIIrd trimester

Tablica 11. *Antimikrobna profilaksa rekurentnog cistitisa u žena*
Table 11. *Antimicrobial prophylaxis of recurrent cystitis in women*

Broj uroinfekcija u godini dana Number of urinary infections in one year	Antimikrobna profilaksa Antimicrobial prophylaxis
≤2	Samoinicijalno uzimanje lijeka prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu liječenja prethodne uroinfekcije tijekom 3 dana Self-initiated use of a drug according to finding of previous urine culture and success of treatment of previous urinary infection during 3 days
≤3	Kontinuirano uzimanje profilaktične doze lijeka svaku večer ili triput na tjedan Continued use of prophylactic dose of drug each evening or three times a week Uzimanje profilaktične doze lijeka nakon spolnog odnosa Use of prophylactic dose of drug after sexual intercourse

Terapija relapsirajućih urinarnih infekcija u osoba sa stalnim simptomima ili s visokim rizikom od progresivnog oštećenja bubrega u svakom novom napadaju, posebno u osoba koje nemaju strukturne abnormalnosti mokraćnog sustava, može se provoditi 2, 4 ili 6 tjedana, pa i 6 mjeseci.[1–3,68,136] Tijekom toliko dugih razdoblja mogu se primijeniti: amoksicilin, cefaleksin, kotrimoksazol, trimetoprim, norfloksacin i ciprofloksacin u uobičajenim terapijskim dozama te nitrofurantoin prvih tjedan dana u punoj terapijskoj dozi, a zatim dalje u pola uobičajene pune doze.[68] Urinokultura se kontrolira jedanput na mjesec, a lijek se obvezno mijenja ako se u vrijeme liječenja dokaže signifikantna bakteriurija. Zbog mogućega toksičnoga djelovanja lijeka povremeno se kontrolira kompletna krvna slika, krvni jetreni testovi te klirens kreatinina. Moguće posljedice ovako duge terapije jesu da će u perspektivi uzročnik postati rezistentan, a bolesnik preosjetljiv na primijenjeni lijek. Zato se u ovih bolesnika ponajprije preporučuje sedmodnevno do četrnaestodnevno liječenje samo u relapsima, odnosno u akutnim egzacerbacijama, i to prema antibiogramu uzročnika.[1–3] U rijetkim slučajevima, kada se dokaže da je uzrok rekurentnom nekompliciranom cistitisu relaps, tada treba antimikrobno liječenje cistitisa provoditi 2–6 tjedana.[1–3]

Antimikrobna profilaksa recidivirajućih infekcija mokraćnog sustava (tablica 10), a najčešće je riječ o akutnim nekompliciranim rekurentnim cistitisima u mladih žena uzrokovanim reinfekcijom, provodi se odabranim antimikrobnim sredstvima.

Antimikrobna profilaksa provodi se 6 mjeseci i duže, i to primjenom profilaktične doze svaku večer ili triput u tjednu; ili neposredno nakon spolnog odnosa (tablica 11).[133,134,135]

Bolesnicama koje imaju do dva IMS-a u godini dana preporučuje se samoinicijativno uzimanje lijeka u terapijskoj dozi tijekom tri dana, prema nalazu prethodne urinokulture i uspjeha liječenja prethodne uroinfekcije.[136,137]

Smatra se da je redovita primjena estrogenske vaginalne kreme u žena u postmenopauzi jednako profilaktički učinkovita kao i dugotrajna redovita profilaktična primjena nekog antimikrobnog lijeka.[138] Djelotvornost estrogena tumači se smanjenjem vaginalnog pH, povećanom kolonizacijom vagine laktobacilima s posljedičnim smanjenjem kolonizacije enterobakterijama.

Sličan se učinak može postići vaginalnom ili peroralnom primjenom laktabacila.[139,140]

U nastanku simptomatskih i asimptomatskih IMS-a dokazana je profilaktična djelotvornost redovite svakodnevne primjene soka od brusnica. Brusnice imaju značajno antiadherentnno djelovanje na tip 1 i P-fimbrije *E. coli* i drugih gramnegativnih uropatogenih bakterija za uroepitel.[141,142]

Tablica 12. *Indikacije i izbor primjene profilaktičnoga antimikrobika pri urološkim invazivnim postupcima*
Table 12. *Indications and choice of prophylactic antimicrobial drug in urologic invasive procedures*

Zahvat Procedure	Očekivane bakterije Expected bacteria	Antimikrobna profilaksa/Antimicrobial prophylaxis Da/Ne kojim pacijentima Yes/No to which patients	 Antimikrobik Antimicrobial drug
Transrektalna biopsija prostate Transrectal prostatic biopsy	enterobakterijaceje anaerobi? enterobacteriaceae anaerobic	svima all	cefazolin 1 g iv., ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. (po. – im.) cefazolin 1 g iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv. (po. – im.)
Cistoskopija Urodinamsko ispitivanje Cystoscopy Urodynamic investigation	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne ili ovisno o rizicima za bolesnika No, or depending on patient's risk	ciprofloksacin 500 mg po ili 400 mg iv., ev. jednokratno aminoglikozid, gentamicin 2 mg/kg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv. possibly single dose of aminoglycoside, gentamicin 2 mg/kg iv.
Uretroskopija Urethroscopy	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne ili ovisno o rizicima za bolesnika No, or depending on patient's risk	cefazolin 1 g iv., ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. cefazolin 1 g iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Endourološki zahvati i ESWL Endourologic procedures and ESWL	enterobakterijaceje enterokoki enterobacteriaceae enterococci	Ne, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom No, except in patients with stent or nephrostomic catheter	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Ureteroskopija zbog nekompliciranoga kamenca Ureteroscopy for uncomplicated calculus	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom, ovisno o rizicima za bolesnika No, except in patients with stent or nephrostomic catheter, depending on patient's risk	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Ureteroskopija zbog proksimalnog ili impaktiranog kamenca i perkutana nefrolitotripsija Ureteroscopy for proximal or impacted calculus and percutaneous nephrolithotripsy	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	svima iv. all iv.	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Čiste operacije (nefrektomija, orhiopeksija) Clean surgery (nephrectomy, orchiopexy)	kožne bakterije bakterije povezane s kateterizacijom skin bacteria bacteria associated with catheterization	Ne, osim u bolesnika s visokim rizikom; kratkotrajna profilaksa kateterizacije No, except in high risk patients; short term catheterization prophylaxis	kloksacilin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv.; cefazolin 1,0 g iv. + cefuroksim 750 mg iv. cloxacillin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv. cefazolin 1.0 g iv. + cefuroxime 750 mg iv.
Čiste-kontaminirane operacije (radikalna cistektomija, radikalna prostatektomija) Clean-contaminated surgery (radical cystectomy, radical prostatectomy)	enterobakterijaceje enterokoki enterobacteriaceae enterococci	Preporučuje se svima jednokratna perioperativna primjena Single dose perioperative administration is recommended for all	cefazolin 1 g iv., gentamicin 2 mg/kg, ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. cefazolin 1 g iv., gentamicin 2 mg/kg/iv.; ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Kontaminirane operacije (čiste i čiste-kontaminirane uz istodobni IMS, plastika m. mjehura uporabom tankog ili debelog crijeva, kirurški zahvat kod vezikovaginalne fistule) Contaminated surgery (clean and clean-contaminated surgery with concomitant UTI, plastic surgery of urinary bladder using small or large intestine, surgery in vesicovaginal fistula)	enterobakterijaceje enterokoki anaerobi kožne bakterije enterobacteriaceae enterococci anaerobic skin bacteria	Svima, kao kod kirurgije kolona All, as in colon surgery	ampicilin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazol 500 iv.; cefuroksim 750 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. ampicillin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazole 500 iv.; cefuroxime 750 mg iv. + metronidazole 500 mg iv.
Prljave-inficirane operacije (zahvat kod pijelonefroze, operacije kolovezikalne fistule) Infected surgery (in pyelonephrosis, colovesical fistula)	enterobakterijaceje enterokoki anaerobi enterobacteriaceae enterococci anaerobic	svima all	ampicilin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazol 500 iv.; cefuroksim 750 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. ampicillin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazole 500 iv.; cefuroxime 750 mg iv. + metronidazole 500 mg iv.
Ugradnja proteza Prosthesis implantation	stafilokoki kožne bakterije staphylococci skin bacteria	svima all	cefazolin 1 g iv. ???
Laparoskopski zahvati Laparoscopic procedure	kožne bakterije skin bacteria	kao kod »Open urologic surgery« as in open urologic surgery	cefazolin 1,0 g iv. + cefuroksim 750 mg iv.; kloksacilin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv. cefazolin 1.0 g iv. + cefuroxime 750 mg iv.; cloxacillin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv.

S obzirom na rastuću rezistenciju bakterija na antimikrobike, jasno je da je neantimikrobna profilaksa IMS-a, kao što je primjena estrogena, laktobacila, brusnica, te buduća primjena cjepiva posebno važna.

U svrhu prevencije rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, posebice žene treba poučiti pravilima »zdravog života«, kao što su na primjer: piti na dan najmanje 8 čaša vode, mokriti svaka 2–4 sata, popiti dvije čaše prije i dvije nakon spolnog odnosa, mokriti nakon spolnog odnosa, ne nositi usku odjeću na donjem dijelu tijela, uzimati svaki dan vitamin C, tuširati se, a ne namakati se u kadi, nakon stolice brisati se od sprijeda prema straga, izmokriti se do kraja, promijeniti način kontracepcije.[129]

Antimikrobna profilaksa pri urološkim dijagnostičkim i terapijskim postupcima

Urološki dijagnostički i terapijski invazivni postupci mogu potaknuti nastanak različitih nozokomijalnih infektivnih komplikacija kao što su: bakterijemija, pijelonefritis, sepsa, površinska ili duboka infekcija na mjestu kirurškog zahvata te infekcija na udaljenim mjestima.[143] Rizik od nastanka infektivnih nuspojava određuju vrsta i vremensko trajanje zahvata te individualne osobine bolesnika. Čimbenici koji izrazito smanjuju otpornost bolesnika jesu ekstremi starosne dobi, debljina, pothranjenost, ciroza, uremija, šećerna bolest, malignost, opekline, splenektomija, AIDS, imunosupresivne bolesti, akutne infekcije, strana tijela, primjena kortikosteroida i citostatika, te transfuzija pune krvi (ne i koncentrata eritrocita).[144] Cilj je antimikrobne profilakse smanjiti incidenciju nakon zahvata nastale infekcije u bolesnika u kojih je bakterijska kontaminacija prigodom zahvata neizbježna i u bolesnika u kojih je ona neočekivana, ali moguća.[143,144] Antimikrobna je profilaksa najvažniji način za smanjivanje ili eliminaciju rizika od nastanka nozokomijalnih infekcija. Antimikrobnu profilaksu treba razlikovati od antimikrobne terapije koja se primjenjuje u bolesnika koji se u tijeku infektivne bolesti podvrgavaju različitim hitnim invazivnim postupcima i u kojih se antimikrobnom terapijom liječi već prije etablirana infekcija.[65]

Profilaktički primijenjeni antimikrobni lijek mora pokrivati spektar očekivanih uzročnika, a, ako se prigodom zahvata prepozna moguća dodatna infekcija, prema potrebi se odmah primjenjuje i dodatni antimikrobik.[145] Svaki antimikrobni lijek, u određenim okolnostima, pogodan je za profilaktičnu primjenu, a izbor mu, među ostalom, određuje lokalna prevalencija relevantnih patogena i lokalna rezistencija bakterija na antimikrobike.[143] Zato je najbolje da svaka zdravstvena institucija donosi svoje preporuke za izbor profilaktičnoga antimikrobnog lijeka. Učinkovitost profilaktički primijenjenog antimikrobika izravno je ovisna o vremenu njegove primjene, jer je maksimalna koncentracija u krvi i u tkivima potrebna baš u vrijeme zahvata. Prva doza profilaktičnoga antimikrobika primjenjuje se iv. ili im., poglavito jedan sat prije zahvata.[145–147] Profilaksa se može primijeniti do dva sata prije zahvata, odnosno do tri sata nakon zahvata, no u tim je slučajevima njezina djelotvornost bitno niža.[144–147] Preporučene su doze srednje doze za odraslog bolesnika koje prema potrebi treba prilagoditi individualnom bolesniku. Profilaktički primijenjen antimikrobni lijek može se dati jednokratno ili višekratno tijekom 24 do 72 sata, iznimno i duže. Kod nekih uroloških zahvata profilaksa može biti peroralna. Preporuke za indikacije i izbor profilaktičnog antimikrobika, s obzirom na vrstu zahvata prikazani su u tablici 12.[143,144,148,149]

Osobitosti IMS-a u djece

IMS se ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije u djece.[150] Nastaju ascendentnim putem, osim u dobi od 8 do 12 tjedana života, kada nastaju sekundarno hematogenim širenjem.[151] Najčešće ih uzrokuju *E. coli* (70–90% nekompliciranih IMS-a), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, rjeđe *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, a vrlo rijetko *Haemophilus influenzae* tipa B, anaerobi, salmonele, šigele i kampilobakter. Infekcija kandidom susreće se kao nozokomijalna infekcija kod invazivnih zahvata na urotraktu.[150, 151] Adenovirusi mogu uzrokovati hemoragični cistitis, a enterobius dizurija-piurija sindrom.

Kliničke manifestacije IMS-a u djece vrlo su različite od asimptomatske do fulminantne infekcije. Rana dijagnoza IMS-a u djece važna je kao pokazatelj eventualnih abnormalnosti urotrakta, a u novorođenčadi ishodišta sepse. Promptnom dijagnozom i liječenjem IMS novorođenčeta sprečavaju se trajno oštećenje bubrega i nastanak hipertenzije.[152] Rekurentne IMS dokazuju se u 30–50% djece nakon inicijalne IMS. Važni predisponirajući čimbenici jesu vezikoureteralni refluks (VUR), opstrukcija urotrakta, disfunkcija mokrenja i opstipacija.[153] Nije rijetkost da se u djece, pa čak i u novorođenčadi s rekurentnim IMS-om ne dokažu predisponirajuće abnormalnosti.[154]

U djece do dvije godine simptomi IMS-a opći su i nespecifični: klonulost, nevoljkost, odbijanje jela i pića, povraćanje i febrilnost. Korisni su pokazatelji neugodan miris mokraće i noćna enureza u djece koja su već prije regulirala mokrenje.

Prema kliničkim simptomima, često se ne može razlikovati cistitis od pijelonefritisa, jer ¼ djece sa simptomima donjega urotrakta ima istodobno zahvaćen i bubreg.[150]

Poseban problem u djece koja ne kontroliraju mokrenje jest uzimanje uzorka mokraće za urinokulturu. Brojne studije pokazuju visok stupanj kontaminacije (do 63%) uzorka mokraće uzete vrećicom sakupljačem, dok su ostale metode uzimanja mokraće, kateterizacija i suprapubična punkcija mjehura, invazivne i tehnički neizvedive u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.[155]

Prema većini autora, nakon prvog IMS-a u djece do 5 godina života i u dječaka svake dobi indicirana je daljnja obrada urotrakta: ehosonografija, mikcijska cistouretrografija ili direktna radionuklidna cistografija radi postavljanja dijagnoze VUR-a te renalna kortikalna scintigrafija koja je posebno značajna radi procjene očuvanja bubrežnog parenhima.[156]

Ciljevi dijagnostičke obrade i liječenja IMS-a u malog djeteta, osobito u dojenčeta, jesu promptna dijagnoza eventualne konkomitantne bakterijemije i meningitisa, prevencija progresivnog oštećenja bubrega eradikacijom bakterijskih patogena, otkrivanje abnormalnosti urotrakta, prevencija rekurentnih IMS-a i nestanak akutnih simptoma IMS-a. Mali je broj kontroliranih studija o liječenju uroinfekcija u dječjoj dobi.

Izbor antimikrobnog liječenja IMS-a u djece ovisan je o kliničkoj slici i o težini IMS-a, dječjoj dobi, poznavanju najčešćih uzročnika IMS-a u određenoj dobi i o lokalnoj razistenciji bakterija na antimikrobna sredstva.

U novorođenačkoj je dobi obvezno indicirana hospitalizacija, te liječenje parenteralnom primjenom najčešće kombinacije ampicilin + gentamicin ili cefotaksim. Prema većini autora, preporučuje se parenteralno liječenje tijekom 10–14 dana.[150, 156]

Djeca u dobi od 1 do 3 mjeseca s febrilnim IMS-om hospitaliziraju se te liječe parenteralno najčešće cefalosporinom ili aminoglikozidom. Duljina hospitalizacije ne ovisi samo o težini bolesti nego i o mogućnostima i organizaciji zdravstvene službe. U uvjetima dobre organizacije ambulantne zaštite s mogućnošću redovitog nadzora, dijete se nakon što je afebrilno 24–48 sati, može liječiti kod kuće peroralnim antimikrobikom odabranim prema antibiogramu uzročnika, ukupno 10–14 dana.[150, 156–159]

Djeca svake dobi s kompliciranim pijelonefritisom, sa znakovima sepse ili poremećajem moraju se hospitalizirati, liječiti parenteralno te nakon poboljšanja nastaviti kućno liječenje peroralnim antimikrobikom.[156]

U djece s klinički blagim cistitisom pričekat će se nalaz urinokulture, a u onih sa srednje i jače izraženim simptomima započinje se empirijska antimikrobna terapija cefalosporinom druge ili treće generacije ili koamoksiklavom.[159,160] Kod adekvatne terapije simptomi nestaju za 2–3 dana. Liječenje se provodi 3, 5 ili 7 dana, o čemu još nema decidiranoga stava.[161–163]

U djece s rekurentnim simptomatskim IMS-om i u djece sa znatnim abnormalnostima urotrakta, ponajprije s VUR-om, može se provesti dugotrajna antimikrobna profilaksa kotrimoksazolom, nitrofurantoinom, cefaklorom ili cefiksimom uz redovite mjesečne kontrole urinokulture.[151–153,164–166]

Pitanje je, međutim, hoće li se upute o provođenju ove dugotrajne antimikrobne profilakse IMS-a u djece mijenjati s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija i na objektivno nedovoljno čvrsto dokazanu korisnost takve profilakse.[167, 168]

Smjernice je prihvatilo osam stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora: Hrvatskog društva za urogenitalne infekcije, Hrvatskoga urološkog društva, Hrvatskoga društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Hrvatskoga društva za kliničku farmakologiju, Hrvatskoga društva za kemoterapiju, Hrvatskoga društva infektologa, Hrvatskoga društva za ginekologiju i opstetriciju i Hrvatskoga društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.

LITERATURA

1. *Sobel DJ, Kaye D*. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchil Livingstone; 2000, str. 773–805.
2. *Schaeffer AJ*. Infections of the urinary tract. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 515–602.
3. *Stamm WE, Stapleton AE*. Approach to the patients with urinary tract infection. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ur. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, str. 943–54.
4. *Schönwald S, Car V, Škerk V, Škalko D*. Treatment of urinary tract infections in the outpatient department. Antibiotika Monitor 1986;6:96–8.
5. *Škerk V, Schönwald S, Car V*. Infekcije urinarnog trakta – klasifikacija, dijagnostika, antimikrobno liječenje. Pharmaca 1995;34:223–34.
6. *Škerk V*. Infekcije urinarnog trakta. Medicus 1999;8:207–13.
7. *Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z*. Prevencija i antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Infektol Glasn 2000;20:109–17.
8. *Škerk V, Krhen I, Schönwald S*. Suvremena dijagnostika i liječenje prostatitisa. Infektol Glasn 2000;20:55–62.
9. *Štimac G, Dimanovski J, Reljić A*. New prospects for chronic prostatitis. Acta Clin Croat 2001;40:109–16.
10. *Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z*. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2001;123:16–25.
11. *Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Mareković*. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma prostatitisa. Liječ Vjesn 2002;124:89–98.
12. *Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakšić J*. Osnovne smjernice za liječenje prostatitisa. Medicus 2002;11:271–5.
13. *Krhen I*. Sindrom prostatitisa. Medicus 2003;12:205–16.
14. *Škerk V*. Infekcije mokraćnog sustava – novosti u patogenezi i liječenju. Medicus 2003;12:197–204.
15. *Kalenić S, Tambić T, Tambić A, Francetić I*. Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj godine 1998. i 1999. Liječ Vjesn 2000;122:198–9.
16. *Tambić T, Tambić A, Kalenić S i sur*. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2000;122:160–4.
17. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.
18. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004.
19. *Škerk V, Popović-Uroić T, Bobinac E, Schönwald S*. Promjene antimikrobne rezistencije iz krvi izoliranih sojeva E. coli u desetogodišnjem razdoblju. Pharmaca 1991;29:211–6.
20. *Škerk V, Krhen I, Šterk-Kuzmanović N, Barišić B, Vicković N, Schönwald S*. Otpornost uzročnika infekcija mokraćnog sustava na antimikrobna sredstva. Pharmaca 2001;39:89–96.
21. *Tambić-Andrašević A, Andrašević S, Škerk V*. Antibiotic resistance among urinary tract pathogens. Int J Antimicrob Agents 2001;17(Suppl.1):S91.
22. *Rušinović M, Vicković N, Krhen I, Škerk V, Šterk-Kuzmanović N, Schönwald S*. Antimicrobial resistance of pathogens causing urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2001;17(Suppl.1):S159.
23. *Andriole VT*. When to do culture in urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999;11:253–5.
24. *Kass EH*. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. Arch Intern Med 1957;100:709–14.
25. *Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK*. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 1982;307:463–8.
26. *Stamm WE*. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med 1983;75(1B):53–8.
27. *Kunin CM, White LV, Hua TH*. A reassessment of the importance of »low-count« bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. Ann Intern Med 1993;119:454–60.
28. *Norrby SR*. Urinary tract infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 764–71.
29. *Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE*. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15(Suppl.1):216–27.
30. *Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE*. With modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines of urinary tract infection. Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Taufkirchen, 1993, str. 240–310.
31. *Naber KG, Weidner W*. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseses. London: Mosby, 2004, str. 745–52.
32. *Meares EM, Stamey TA*. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492–518.
33. *Nickel JC*. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997;3:38–43.
34. *Krieger JN*. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchil Livingstone; 2000, str. 1243–50.
35. *Meares EM*. Urethritis, prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ur. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, str. 954–61.
36. *Nickel JC*. Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 603–630.
37. *Naber KG*. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. 1999;11: 189–96.
38. *Hooton TM, Scholes D, Hughes JP i sur*. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335:468–74.
39. *Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G*. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. Calif Med 1971; 115:1–19.
40. *Hooton TM*. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259–68.
41. *Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH i sur*. Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. Am J Epidemiol 1996;144:512–20.
42. *Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro P, Scholes D*. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by Staphylococcus saprophyticus. Arch Intern Med 1998; 158:281–7.
43. *Smith HS, Hughes JP, Hooton TM i sur*. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. Clin Infect Dis 1997;25:63–8.
44. *Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE*. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182:1177–82.
45. *Stamm WE, Hooton TM*. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328–34.
46. *Schaeffer AJ*. Diagnostics and categories of patients. Infection 1992;20 (Suppl.3):S138–42.
47. *Hovelius B, Mardh PA*. Staphylococcus saprophyticus as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis 1984;6:328–37.
48. *Schneider PF, Riley TV*. Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. Eur J Epidemiol 1996;12:51–4.
49. *Krieger JN*. Urinary tract infections: what's new? J Urol 2002;168:2351–8.
50. *Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE*. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999;29:745–58.
51. *Chambers ST*. Cystitis and urethral syndromes. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious Diseases. London: Mosby, 2004, str. 737–44.
52. *Bint AJ, Krause A*. Infekcije mokraćnog sustava. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga, 2004, str. 503–12.

53. *Naber KG*. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl.1):23–7.
54. Swedish Urinary Tract Infection Study Group. Interpretation of the bacteriologic outcome of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis: impact of the definition of significant bacteriuria in a comparison of ritipenem acoxil with norfloxacin. Clin Infect Dis 1995;20:507–13.
55. *Norrby SR*. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 1990;12:458–67.
56. *Lo Bue AM, Geremia E, Castagna C, Chisari G, Nicoletti G*. Sub-MIC ciprofloxacin effect on fimbrial production by uropathogenic Escherichia coli strains. J Chemother 1999;11:357–62.
57. *Hooton TM, Stamm WE*. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551–81.
58. *Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE*. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA 1995;273:41–5.
59. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. MMWR 2002; 51(No. RR-6).
60. WHO: Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003.
61. *Francetić I*. Liječenje urogenitalnih infekcija u trudnoći. Medicus 2003; 12:217–21.
62. *Hay P, Pittrof R*. Infections in pregnancy. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 772–84.
63. *Johnson JR*. Pyelonephritis and abscessus of the kidney. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseses. London: Mosby, 2004, str. 753–63.
64. *Hooton TM*. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl.2): 65–72.
65. *Nicolle LE*. Complicated urinary tract infection, including postsurgical and catheter related infections. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseses. London: Mosby, 2004, str. 763–71.
66. *Kunin CM*. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
67. *Bergan T*. Urinary tract infection. Switzerland: Karger, 1997.
68. *Warren JW*. Nosocomial urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchil Livingstone; 2000, str. 3028–39.
69. *Nicolle LE*. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs 1997;53:583–92.
70. *Wagenlehner FM, Naber KG*. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl.1):S24–9.
71. *Kunin CM, Finkelberg Z*. Oral cephalexin and ampicillin: antimicrobial activity, recovery in urine, and persistence in blood of uremic patients. Ann Intern Med 1970;72:349–56.
72. *Škerk V, Schönwald S, Krhen I, Čeljuska-Tošev E, Kopričanec M, Ledić-Drvar D*. Klinička primjena piperacilin/tazobaktama. Infektol Glasn 2002; 22:159–61.
73. *Krhen I, Skerk V, Marekovic Z, Davila NJ*. Gentamicin concentrations in urine, cortex and medulla in an acutely obstructed kidney animal model. J Chemother 2001;13:389–94.
74. *Warren JW*. Catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1987;1:823–54.
75. *Stamm WE*. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. Am J Med 1991;91(3B):65S–71S.
76. *Benčić J, Benčić J*. Kako spriječiti bolničke infekcije mokraćnog sustava nastale uslijed primjene katetera? Medicus;2003:12:249–51.
77. *Guglielmo BJ, Staller ML, Jacobs RA*. Management of candiduria. Int J Antimicrob Agents 1994;4:135–9.
78. *Fisher JF, Newman CL, Sobel JD*. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. Clin Infect Dis 1995;20:183–9.
79. *Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D i sur*. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000;30:19–24.
80. *Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M i sur*. Biofilm in complicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 1999;11:233–6.
81. *Smith JW, Jones SR, Reed WP, Tice AD, Deupree RH, Kaijser B*. Recurrent urinary tract infections in men. Characteristics and response to therapy. Ann Intern Med 1979;91:544–8.
82. *Eykyn S, Bultitude MI, Mayo ME, Lloyd-Davies RW*. Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. Br J Urol 1974;46:527–32.
83. *Lipsky BA*. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Ann Intern Med 1989;110:138–50.
84. *Schonwald S, Begovac J, Skerk V*. Urinary tract infections in HIV disease. Int J Antimicrob Agents 1999;11:309–11.
85. *Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM*. Urinary tract infections in healthy university men. J Urol 1993;149:1046–8.
86. *Ulleryd P*. Febrile urinary tract infection in men. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl.2):89–93.
87. *Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T*. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. BJU Int 1999;84:470–4.
88. European Association of Urology. Guidelines on urinary and male genital tract infections. Arnhem, the Netherlands: Drukkerij Gelderland bv, 2002, str. 49–50.
89. *Škerk V, Hadjina G*. Chlamydia trachomatis infekcije. Infektol Glasn 1999;19:17–23.
90. *Marekovic I*. Ureaplasma urealyticum i Mycoplasma hominis – dosadašnje spoznaje. Infektol Glasn 2002;22:153–7.
91. *Amsden GW*. Pharmacology of Azithromycin. U: CTSG Workshop. Brijuni, 19.–22. svibnja 2002.
92. *Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J i sur*. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol 1998;34:457–66.
93. *Naber KG, Busch W, Focht J*. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. Int J Antimicrob Agents 2000;14:143–9.
94. *Krhen I, Škerk V, Puntarić A i sur*. Djelotvornost i podnošljivost ciprofloksacina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom. Infektol Glasn 2003;23:17–21.
95. *Čičin-Šajn D, Kalauz N*. Liječenje benigne hiperplazije prostate i kroničnog prostatitisa mikrovalnom termoterapijom. Docum Urol 1998;34: 457–66.
96. *Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M*. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991;19(Suppl.3): S119–25.
97. *Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur*. Aetiology of chronic prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:471–4.
98. *Skerk V, Krhen I, Schonwald S i sur*. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents 2004;21: u tisku.
99. *Gomberg M*. Perzistentna klamidijska infekcija. Medicus 2003;12: 179–88.
100. *Skerk V, Schonwald S, Strapac Z i sur*. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline. J Chemother 2001; 13:176–81.
101. *Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur*. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. J Chemother 2001; 13:664–5.
102. *Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur*. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antimicrob Agents 2003;21:457–62.
103. *Skerk V, Krhen I, Lisic M i sur*. Azithromycin: 4,5– or 6.0– gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis – a randomized study. J Chemother 2004;16: u tisku.
104. *Skerk V, Krhen I, Lisic M i sur*. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline eficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antimicrob Agents 2004;24:188–191.
105. *Skerk V, Marekovic I, Markovinovic L i sur*. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Ureaplasma urealyticum. Chemotherapy 2004;24:188–191.
106. *Blažeković M*. Klinička primjena klaritromicina – može li se proširiti? Infektol Glasn 2003;23:67–71.
107. *Giannopoulos A, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Panou C, Adamakis I, Giamarellou H*. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of chronic abacterial prostatitis. J Urol 2001;165:97–9.
108. *Škerk V, Krhen I, Schönwald S i sur*. Klaritromicin u liječenju kroničnog prostatitisa izazvanog bakterijom Chlamydia trachomatis – probno ispitivanje. Pharmaca 2001;39:193–201.
109. *Skerk V, Schonwald S, Krhen I i sur*. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. J Chemother 2002; 14:384–9.
110. *Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakšić J*. Otkrivanje i liječenje prostatitisa. Medix 2002;8:100–2.
111. *Skerk V, Schonwald S, Granic J i sur*. Chronic prostatitis caused by Trichomonas vaginalis – diagnosis and treatment. J Chemother 2002;14: 537–8.
112. *Vergs J*. Les prostatites a trichomonas formes rondes (T.F.R.). J Urol Nephrol (Paris) 1979;85:357–61.
113. *Puntarić A*. Iskustva u liječenju kronične klamidijske infekcije. Medicus 2003;12:243–6.
114. *Raz R*. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl.2):45–7.
115. *Hanson LA*. Prognostic indicators in childhood urinary infections. Kidney Int 1982;21:659–67.
116. *Shortliffe LM*. Asymptomatic bacteriuria: should it be treated? Urology 1986;27(Suppl.2):19–25.

117. *Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M*. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. Obstet Gynecol 1989;73:576–82.
118. *MacLean AB*. Urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001;17:273–6; discussion 276–7.
119. *Whitworth JA*. Management of asymptomatic bacteriuria. Aust N Z J Med 1981;11:321–8.
120. *Sidor TA, Resnick MI*. Urinary tract infection in children. Pediatr Clin North Am 1983;30:323–32.
121. *MacFarlane DE*. Catheter-associated urinary tract infections. Part I: Epidemiology, pathogenesis and bacteriology. West Indian Med J 1984; 33:146–50.
122. *Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB*. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. N Engl J Med 1974;291:215–9.
123. *Uehling DT, Smith J, Meyer J, Bruskewitz R*. Impact of an intermittent catheterization program on children with myelomeningocele. Pediatrics 1985;76:892–5.
124. *Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE*. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Rev Infect Dis 1991;13:150–4.
125. *Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ i sur*. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. Diabetes Care 2000;23:744–9.
126. *Wheat LJ*. Infection and diabetes mellitus. Diabetes Care 1980;3:187–97.
127. *Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M*. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med 2002;347: 1576–83.
128. *Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI*. Treatment of asymptomatic bacteriuria in diabetic women. N Engl J Med 2003;348:957–8.
129. *Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE*. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl.2):35–43.
130. *Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ i sur*. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. Diabetes Care 2000;23: 1737–41.
131. *Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ i sur*. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001; 161:1421–7.
132. *Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI*. Antibiotic treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med, u tisku.
133. *Schönwald S, Škerk V, Puntarić A i sur*. Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekompliciranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. Infektol Glasn 2002;22: 97–100.
134. *Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG*. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. J Urol 1997; 157:935–9.
135. *McGeachie J*. Recurrent infection of the urinary tract: reinfection of recrudescence? Br Med J 1966;1:952–4.
136. *Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE*. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Ann Intern Med 2001;135:9–16.
137. *Schaeffer AJ, Stuppy BA*. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. J Urol 1999;161:207–11.
138. *Raz R, Stamm WE*. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993;329:753–6.
139. *Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C*. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun 1998;66:1985–9.
140. *Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M*. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ 2001;322:1571.
141. *Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N*. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated Escherichia coli to eucaryotic cells. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:92–8.
142. *Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY*. Inhibition of the adherence of P-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. N Engl J Med 1998;339: 1085–6.
143. *Grabe M*. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl.1):S17–23.
144. *Taylor EW*. Abdominal and other surgical infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 526–43.
145. *Norrby SR*. Principles of chemophrophylaxis. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003, str. 120–2.
146. *Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP*. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med 1992;326:281–6.
147. *Nielsen OS, Madsen PO*. Importance and timing of prophylactic antibiotics in urology with a special reference to growth and kill rates of E. coli in genitourinary organs. J Urol 1982;128:608–14.
148. *Naber KG, Bergman B, Bishop MC i sur*. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol 2001;40:576–88.
149. *Johansen TE*. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl.1):S30–4.
150. *Lohr JA, Downs SM, Schlager TA*. Urinary tract infections. U: Long SS, Pickering LK, Prober CG (ur). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2003:323–8.
151. *Schlager TA*. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. Paediatr Drugs 2001;3:219–27.
152. *Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M*. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. Pediatr Nephrol 2003;18:115–8.
153. *Hari P, Mantan M, Bagga A*. Management of urinary tract infections. Indian J Pediatr 2003;70:235–9.
154. *Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H*. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. Pediatr Int 2004; 46:21–5.
155. *Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS*. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? J Pediatr 2000; 137:221–6.
156. *Hellerstein S*. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. Minerva Pediatr 2003;55:395–406.
157. *Chong CY, Tan AS, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A, Chao SM*. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily. Acta Paediatr 2003;92:291–6.
158. *Goldraich NP, Manfroi A*. Febrile urinary tract infection: Escherichia coli susceptibility to oral antimicrobials. Pediatr Nephrol 2002;17:173–6.
159. *Fanos V, Cataldi L*. Cefixime in urinary tract infections with special reference to pediatrics: overview. J Chemother 2001;13:112–7.
160. *Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J*. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. Arch Dis Child 2003;88:215–8.
161. *Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Mayer VA*. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;(1):CD 003966.
162. *Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA*. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2002;87:118–23.
163. *Keren R, Chan E*. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. Pediatrics 2002;109:E70–0.
164. *Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T*. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2003;18:468–70.
165. *Stranieri G, Zampogna S, Ielapi V i sur*. Cefixime for the prophylaxis of urinary tract infections in children with malformative uropathies: an open study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2003;7:57–64.
166. *Nuutinen M, Uhari M*. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. Pediatr Nephrol 2001;16:69–72.
167. *Williams GJ, Lee A, Craig JC*. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;(4):CD 001534.
168. *Le Saux N, Pham B, Moher D*. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. CMAJ 2000;163:523–9.

Izvorni radovi
Original articles

EPIDEMIOLOŠKA SLIKA PSIHIJATRIJSKIH HOSPITALIZACIJA OPĆE BOLNICE BJELOVAR

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF PSYCHIATRIC HOSPITALIZATIONS IN BJELOVAR GENERAL HOSPITAL

VINKO ČATIPOVIĆ, RADOMIR DROBAC, MARIJA KUDUMIJA SLIJEPČEVIĆ*

Deskriptori: Mentalni poremećaji – epidemiologija; Hospitalizacija

Sažetak. Epidemiološke studije u psihijatriji pridonose poznavanju raširenosti duševnih poremećaja i racionalnom planiranju zaštite mentalnoga zdravlja, te omogućuju primjenu optimalnih metoda u primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj prevenciji. Na osnovi podataka Registra Djelatnosti za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar učinjena je epidemiološka studija hospitalno liječenih bolesnika za 1980., 1985., 1990., 1995. i 1999. godinu. U određivanju dijagnostičkih skupina autori su se služili Međunarodnom klasifikacijom bolesti MKB 10 i preporukama WHO, prilagodivši sve dijagnostičke entitete postojećoj klasifikaciji. Prema Registru, u promatranom dvadesetogodišnjem razdoblju liječen je 4631 psihijatrijski bolesnik i svi ovi čine uzorak istraživanja . Uočljivo je smanjenje ukupnoga broja psihijatrijskih hospitalizacija od 28,8%, smanjenje omjera muškaraca i žena u uzorku, te smanjenje smrtnosti. U promatranom je razdoblju također vidljivo smanjenje broja bolnički liječenih alkoholičara, te povećanje broja hospitaliziranih bolesnika dijagnozom demencije, shizofrenije, afektivnih poremećaja i kriznih stanja. Razlike rezultata između početne i završne godine epidemiološke studije analizirane su hi-kvadrat testom. Mijenjanje društvenog sustava, te ratna i poratna zbivanja dovela su do niza promjena u epidemiološkoj slici hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika. Rezultati epidemiološke studije pomoći će u evaluaciji, racionalnom planiranju i daljnjem razvoju zaštite mentalnoga zdravlja populacije Bjelovarsko-bilogorske županije.

Descriptors: Mental disorders – epidemiology; Hospitalization

Summary. Epidemiological studies in psychiatry contribute to the knowledge of prevalence of mental disorders and rational planning of protection of mental health, and also enable the application of optional methods in primary, secondary and tertiary prevention. Based on the information provided by the Register of psychiatric activities of the Bjelovar General Hospital an epidemiological study of the hospital treated patients for the years 1980, 1985, 1990, 1995, and 1999 was made. In determining the diagnostic groups the authors used the International classification of diseases ICD10 and references of the WHO, adapting all the diagnostic entities to the valid classification. According to the Register, in the observed years of the twenty-year period, 4631 psychiatric patients, who make the sample of the study, were treated. The fall of the general number of psychiatric hospitalizations by 28.8%, the reduction of the proportion of men and women in the sample, and also the reduction of mortality were noted. In the observed period the fall of the general number of hospitalised alcoholics, and the increase of hospitalisations due to dementia, schizophrenia, affective disorders and critical conditions were visible. The differences in the results between the initial and the final year of the epidemiological study were analysed by the chi square test. Changing of the social system, the war and post-war occurrences have led to the series of changes in the epidemiological image of psychiatric hospitalisations. The results of the epidemiological study will help the evaluation, rational planning and further development in the protection of mental health of the inhabitants of Bjelovar region.

Liječ Vjesn 2004;126:182–185

Epidemiološke studije u psihijatriji pridonose poznavanju raširenosti duševnih poremećaja u zajednici, omogućuju racionalno planiranje psihijatrijske i opće zdravstvene službe, kao i primjenu optimalnih postupaka u liječenju i sprječavanju duševnih poremećaja. Rezultati psihijatrijskih epidemioloških istraživanja pružaju važne informacije o riziku od bolesti i rizičnim skupinama u određenoj društvenoj zajednici, što je osnova racionalnoga planiranja zaštite mentalnoga zdravlja konkretne populacije.

Od godine 1982., kada je osnovan Registar bolnički liječenih bolesnika (tadašnje) Djelatnosti za živčane i duševne bolesti MC »Dr. Emilia Holik«, kontinuirano se prati i analizira dinamika psihijatrijskih hospitalizacija u OB Bjelovar, a rezultati provedenih studija periodično se objavljuju.[1–3]

Strahote Domovinskog rata utjecale su na psihičke reakcije svih stanovnika Republike Hrvatske. U poratnom se razdoblju susrećemo s teškom društveno-ekonomskom krizom. Psihijatrijsku djelatnost doživljavamo kao seizmograf socijalnih i ekonomskih potresa koji destabiliziraju populaciju. Na ovom povijesno nestabilnom području bivše Vojne krajine svjedoci smo kroničnо punih psihijatrijskih čekaonica, u kojima ljudi ne traže samo rješenje svojih psihičkih tegoba nego i neku vrstu mentalnog, a u posljednje vrijeme sve više i socijalno-ekonomskog azila. Objavljene epidemiološke studije potvrđuju promjenu strukture psihijatrijskih bolesnika u ratnoj i poratnoj Hrvatskoj.[4–6]

Studija obrađuje podatke o skupini psihijatrijskih bolesnika liječenih na odjelu Djelatnosti za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar tijekom 1980., 1985., 1990., 1995. i 1999. godine. Cilj je prikazati dobna, spolna i nozološka obilježja hospitalno liječenih psihijatrijskih bolesnika Djelatnosti za psihijatriju OB

* **Djelatnost za psihijatriju OB Bjelovar** (Vinko Čatipović, dr. med.; prim. mr. sc. Radomir Drobac, dr. med.; Marija Kudumija Slijepčević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Čatipović, Djelatnost za psihijatriju OB Bjelovar, Mihanovićeva 8, 43 000 Bjelovar

Primljeno 25. ožujka 2003., prihvaćeno 16. rujna 2004.

Bjelovar u navedenom razdoblju. Uži interes uključuje usporedbu podataka prijeratnog (godina 1980.) i poslijeratnog razdoblja (godina 1989.).

Ispitanici i metode

Bjelovarsko-bilogorska županija obuhvaća 2652 km^2 sjevernog dijela Hrvatske i ima 133 084 stanovnika. Sjedište je županije grad Bjelovar s 41 869 stanovnika. U sastavu su županije i gradovi Daruver, Čazma, Garešnica, Grubišno Polje, te 14 općina.

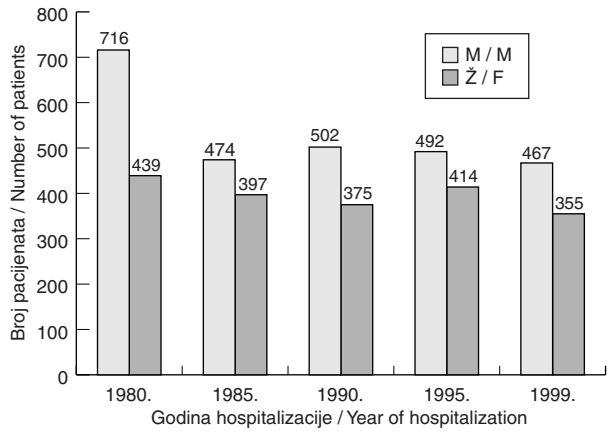
Psihijatrijsku zaštitu stanovnicima županije pruža Djelatnost za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar.

Ispitivani uzorak činila je skupina psihijatrijskih bolesnika liječenih na odjelu Djelatnosti za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar tijekom 1980., 1985., 1990., 1995. i 1999. godine. Godina 1980. kao početna godina odabrana je slučajnim izborom, a iduće godine tvore pravilna petogodišnja razdoblja. Budući da smo studiju počeli raditi godine 2000., za završnu godinu analize uzeta je godina 1999. U navedenom je razdoblju ostvarena ukupno 4631 hospitalizacija. U više od polovice, točno u 2651 slučaju, hospitalizirani su muški ispitanici. Najmlađi bolesnik bolnički liječen u navedenom razdoblju bio je u dobi od 12 godina, a najstariji je imao 95 godina.

Podaci su prikupljani retrogradno, pregledom Registra Djelatnosti za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar. Izdvojili smo i analizirali ove parametre: ukupan broj ispitanika, spol, dob, letalitet, vodeću psihijatrijsku dijagnozu (pri otpustu). Dijagnozu poremećaja osobnosti uzimali smo u obzir i kada to nije bila prva dijagnoza, jer se, u pravilu, i pojavljuje kao dijagnoza na osi II. U određivanju dijagnostičkih skupina služili smo se MKB 10 i preporukama WHO, a zbog promjena klasifikacijskog sustava koji je stupio na snagu u razdoblju koje obrađuje studija, sve smo dijagnostičke entitete prilagodili postojećoj klasifikaciji. Ispitanike liječene pod dijagnozom krizna stanja prikazali smo zasebno, zbog izrazitog porasta broja hospitaliziranih s navedenom dijagnozom. Bolesnike liječene pod dijagnozom PTSP-a i trajnih promjena osobnosti nakon katastrofalnog doživljaja nije bilo moguće zasebno prikazati (u prijeratnom razdoblju nismo imali ni jednog bolesnika otpuštenog pod navedenom dijagnozom kao vodećom). Zato su ti bolesnici uključeni u skupinu neurotskih poremećaja.

Rezultati

Broj hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika tijekom godine kontinuirano se smanjuje od godine 1980. Za cijelo analizirano razdoblje ukupni broj hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika smanjio se 28,8%.



Slika 1. *Odnos broja muških i ženskih bolesnika po godinama hospitalizacije*

Figure 1. *Relation of male and female patients through years of hospitalization*

Prosječna životna dob ispitanika kretala se između 45,09 i 54,98 godina. Najviša prosječna dob ispitanika utvrđena je za godinu 1995. U drugim ispitivanim godinama prosječna je dob ispitanika bila 45,75 godina±1,18.

Apsolutni broj muških bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika nepravilno se smanjivao s početnih 716 godine 1980. na 467 godine 1999. Ukupan broj ispitanica također se smanjuje. Promjene u usporedbi početne i završne godine studije pokazuju statističku značajnost (p=0,0206). Za razliku od muških ispitanika, kojih se smanjenje može evidentirati i u postotnom prikazu udjela u ukupnome broju hospitaliziranih, kod ženskih ispitanika nalazimo blagi porast. To možemo izraziti i odnosom ženskih i muških ispitanika (1980=1:0,61; 1985=1:0,84; 1990=1:0,75; 1995=1:0,84; 1999=1:0,76) (slika 1.)

Smrtnost bolničkih liječenih psihijatrijskih bolesnika pokazuje pad od godine 1980. do 1999. (1980=4,68%; 1985=3,33%; 1990=1,60%; 1995=2,43%; 1999=0,97%). Najviša je smrtnost zabilježena u dijagnostičkim skupinama F 10 i F00–F09, te u dobnim skupinama 50–59 i 70–79 godina.

Broj hospitalizacija u dijagnostičkoj skupini F00–F09, usprkos oscilacijama, pokazuje u cjelini porast (1980=6,75%; 1985=5,97%; 1990=12,54%; 1995=11,92%; 1999=10,10%). Iako je evidentan porast udjela hospitalizacija ovih bolesnika tijekom ispitivanog razdoblja, tendencija rasta nije pravilna, polinomni (R^2=0,62). Usporedba rezultata početne i završne godine studije upućuje na znatno povećanje broja hospitalizacija bolesnika u ovoj dijagnostičkoj skupini (p=0,007375).

Tablica 1. *Broj i postotak ispitanika prema dijagnostičkim kategorijama*

Table 1. *Number and percentage of subjects regarding diagnostic category*

Dijagnostička skupina disorder Group	Godina hospitalizacije / Year of hospitalization									
	1980.		1985.		1990.		1995.		1999.	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
F00–F09	6,75	78	5,97	52	12,54	110	11,92	108	10,10	83
F10	57,66	666	44,66	389	36,15	317	29,36	266	25,18	207
F20–F29	12,90	149	16,07	140	17,56	154	24,39	221	21,90	180
F30–F39	9,26	107	12,63	110	8,32	73	13,91	126	13,87	114
F40–F48 (bez/without F43.2)	11,0	127	15,15	132	12,77	112	5,41	49	8,03	66
F43.2	1,73	20	2,76	24	10,49	92	11,26	102	15,09	124
F60–F69	0,26	3	0,80	7	1,82	16	2,87	26	4,87	40
F70–F79	0,35	4	1,84	16	0,34	3	0,88	8	0,97	8
F90–F98	0,09	1	0,11	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0
Ukupno / Total	100,00	1155	100,00	871	100,00	877	100,00	906	100,00	822

U skupini bolesnika liječenih zbog alkoholizma zamjetno je vrlo pravilno, linearno smanjenje broja hospitalizacija (R^2= 0,96). Broj bolnički liječenih alkoholičara godine 1999. dvostruko je manji od broja liječenih 1980. godine ($p=10^{-14}$).

Istodobno je vidljivo povećanje broja hospitaliziranih u dijagnostičkoj skupini F20–F29. Ono iznosi od 1 do 2% u pet godina, a trend rasta odgovara eksponencijalnoj krivulji (R^2= 0,85) (1980=12,90%; 1985=16,07%; 1990=17,56%; 1995= 24,39%; 1999=21,90%). Usporedba podataka za početnu i završnu godinu studije potvrđuje statističku značajnost razlike rezultata (p=0,0009).

Dinamika kretnja broja hospitaliziranih bolesnika u skupini poremećaja raspoloženja pokazuje nepravilan trend porasta, pretežno polinomnog tipa (R^2=0,42) (1980=9,26%; 1985= 12,63%; 1990=8,32%; 1995=13,91%; 1999=13,87%). Razlika rezultata za godinu 1980. i 1999. statistički je značajna (p= 0,00136).

Izrazit je i porast hospitalizacija za skupinu ispitanika liječenih pod dijagnozom »krizno stanje«. Trend je rasta linearan (R^2=0,93), a razlika u broju ispitanika liječenih 1980. i 1995. godine statistički je visoko značajna ($p=10^{-14}$).

Broj hospitalizacija bolesnika liječenih od poremećaja koje možemo obuhvatiti nazivom »neurotski poremećaji« oscilira tijekom navedenog razdoblja (1980=11,00%; 1985=15,15%; 1990=12,77%; 1995=5,41%; 1999=8,03%). Krivulja trenda je polinomna (R^2=0,49), silazna. Uspoređujući rezultate početne i završne godine studije, utvrđeno je da smanjenje broja hospitalizacija nije statistički značajno (p=0,0764).

Broj hospitalizacija bolesnika iz skupine F60–F69 u stalnom je porastu tijekom analiziranog razdoblja (1980=0,26%; 1985=0,80%; 1990=1,82%; 1995=2,87%; 1999=4,87%). Tendencija rasta eksponencijalnog je tipa (R^2=0,95). Da bismo mogli usporediti rezultate za godinu 1980. i godinu 1999., izvršili smo korekciju (zbog malog broja ispitanika 1980. godine), a rezultat i unatoč toj korekciji pokazuje visoku značajnost razlike ($p=10^{-10}$).

Rasprava

U vrijeme rata organizacija psihijatrijske službe morala se prilagođavati nametnutim uvjetima, od smanjenja radnog osoblja angažiranog na zadacima izvan matične ustanove do priljeva bolesnika izvan granica gravitirajućeg područja, prestanka rada nekih psihijatrijskih ustanova, nestašice lijekova itd. U poratnom se razdoblju susrećemo s ponavljanom reformom zdravstvenog sustava, a unutar toga i s reorganizacijom psihijatrijske zaštite. Neposredna je posljedica prekrajanje gravitirajućih područja, promjena krevetnog fonda, prihvaćanje novih kategorija bolesnika, intencija podizanja kvalitete bolničkih i izvanbolničkih rehabilitacijskih postupaka, organizacija psihijatrijske službe na primarnoj zdravstvenoj razini, otvaranje centara za psihijatrijsku zaštitu na županijskoj razini, poticanjem razvoja dječje i adolescentne psihijatrije te gerontopsihijatrije, suvremena organizacija CKS-a, otvaranjem dnevnih bolnica, službi za psihosocijalnu rehabilitaciju, službi mentalnoga zdravlja u CZSS-u, kvalitetnija edukacija itd.[9] Posljedica je navedenog i promjena broja bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika.

Spolna tipizacija pretežno patrijarhalnoga društva definirala je spolne uloge koje su ženi tradicionalno pružale polimorfizam uloga, teoretski autoprotektivnoga djelovanja spram životnih uskrata.[10,11] Aktualna društvena kretanja usmjerena su ublaživanju razlika spolnih uloga, a u brojnim segmentima života uloge se preklapaju. Žena se nalazi u rascjepu (pretežno samostalnog) nošenja prije definiranih strogo ženskih uloga (obveza) i preuzimanja novih, prije pretežno muških uloga. Porast udjela žena u populaciji bolnički liječenih hospitaliziranih bolesnika može se tumačiti i porastom udjela depresivnih bolesnika u ukupnom uzorku ili smanjenjem broja bolnički liječenih alkoholičara, vezano uz spolnu prevalenciju navedenih poremećaja.

Kumulacija psihičkih i tjelesnih bolesti, promjena strukture obitelji, smanjenje radnog kapaciteta i ekonomske sigurnosti, te slabljenje socijalnoga značenja i potpore uobičajeni su pratioci starenja. U tranzicijskome društvu poput našega njih prati osjećaj kronične beznadnosti. Najugroženija je dobna skupina ljudi četrdesetih i pedesetih godina, zdravstveno radno sposobna, a u našim uvjetima socijalnoekonomski imobilizirana, suočena s gubitkom smisla i identiteta.

Znatno smanjenje ukupnog letaliteta psihijatrijskih bolesnika rezultat je praćenja i primjene novih dostignuća u psihijatriji i medicini općenito, kao i poboljšanja uvjeta smještaja i života bolesnika na odjelu.

Prosječni je životni vijek Hrvatica 75,95, a Hrvata 68,59 godina.[12] Popisom stanovništva godine 2001. utvrđeno je da na području županije živi 17,29% stanovništva starijeg od 65 godina. Porastom udjela staroga stanovništva raste i broj oboljelih od demencije.

Smanjenje broja bolnički liječenih alkoholičara možemo tumačiti na više načina. Podaci o bolnički liječenim bolesnicima mogu dati nižu prevalenciju alkoholom uvjetovanih poremećaja od stvarnoga stanja, jer se nerijetko dijagnoza ovisnosti o alkoholu zamjenjuje drugom, somatskom dijagnozom.[13] Porast udjela starijega stanovništva također može voditi smanjenju pijenja alkohola. Mlađa populacija uz alkohol ili umjesto alkohola rado se koristi i drugim psihoaktivnim supstancijama.[14] Visoka društvena tolerancija prema konzumiranju alkohola, insuficijencija društvenih mehanizama inhibicije pijenja i dezalijenacija mogu rezultirati smanjenim upućivanjem alkoholičara na liječenje.

Prevalencija shizofrenije ne ovisi o demografskim i geografskim razlikama, konstantna je, te se kreće između 3 i 10 oboljelih na 1000 ljudi.[15,16] No, shizofrenici i bolesnici sa sumanutim poremećajima zbog jake genetske, ali i razvojne predispozicije izuzetno su osjetljivi na stres i psihotraumu, koji dovode do reaktivacije bolesti,[17–19] pa su njihove hospitalizacije svojevrstan senzor društvene (ne)stabilnosti. Povećanje broja hospitalizacija shizofrenih bolesnika može biti rezultat učestalijih, ali pretežno kraćih hospitalizacija.

Ratovi, epidemije, siromaštvo i glad uzrokovani demografskom ekspanzijom u nerazvijenim zemljama, napredak vojne i industrijske tehnike, pa i specifična primjena znanosti uopće u smjeru samo materijalne profitabilnosti, urbana i prometna hipertrofija, polucija i degradacija okoliša u tehnološki razvijenim zemljama, dovode pojedinca i društvo u teško rješive krize[20,21] s popratnim porastom depresivnih poremećaja.[22–26]

Broj hospitalizacija bolesnika liječenih od »neurotskih poremećaja« oscilira, ali, uspoređujući podatke za godinu 1980. i 1999., vidimo da smanjenje broja hospitalizacija nije statistički značajno. Da smo i utvrdili neku značajniju promjenu u ovoj skupini, rezultate bi bilo vrlo teško interpretirati, jer smo izdvajanjem pacijenata s prvom dijagnozom F 43.2 poremetili vjerodostojnost podataka. Promjena klasifikacijskih sustava dovela je do gubitka nekih dijagnoza iz ove skupine, npr. depresivne neuroze. Hospitalizacije psihotičnih, dementnih i depresivnih (suicidalnih) bolesnika hitne su i apsolutno indicirane, pa povećanje broja hospitalizacija bolesnika iz tih dijagnostičkih skupina mora imati kao posljedicu smanjenje broja hospitalizacija u drugim skupinama.

Porast broja hospitalizacija bolesnika iz dijagnostičke skupine F 60 tumačimo međuodnosom njihove strukture osobnosti i egzogenih čimbenika. Primarno nestabilni, slabo prilagodljivi, nespretni i netolerantni u interpersonalnim odnosima, nar-

cistički ranjivi, ovi se bolesnici pod utjecajem egzogenih frustracija brže i lakše dekompenziraju od zdravog dijela populacije.[27,28]

Zaključak

Hrvatska prolazi krizu promjene društveno-ekonomskog sustava, koja se nadovezuje na duboku tragediju rata, uključuje se i u opću svjetsku krizu, karakteriziranu ekonomskom, ekološkom i ratnom neizvjesnošću, te poljuljanim moralno-etičkim vrijednostima. Promjene praćenih osobina bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika u Djelatnosti za psihijatriju OB Bjelovar u promatranom razdoblju odraz su previranja u hrvatskome društvu. Analiza stanja omogućuje predviđanje daljnjih događanja i pripremu psihijatrije kao struke na njih. Smislenim odgovorom smatramo poticanje razvoja izvanbolničke psihijatrije, i to: otvaranjem dnevnih bolnica i CKS-a; organiziranjem psihijatrijske službe na primarnoj zdravstvenoj razini; izvanbolničkim praćenjem psihijatrijskih bolesnika, koje provode terenski socijalni radnik CZSS-a i patronažna služba DZ-a; organiziranjem suradnji s institucijama Županije i grada, CZSS, CK, KLA i HZJZ oblika izvanbolničke psihološke i psihijatrijske zaštite za rizične skupine u populaciji – djeca i adolescenti, ratni veterani, nezaposleni, brakovi u krizi, problematika ovisnosti; omogućavanjem i provedbom psihoterapijske i ostale edukacije nužne za navedeni rad, pri čemu bi dio troškova trebala snositi i Županija, odnosno grad.

LITERATURA

1. *Drobac R, Gregurek T, Majetić Z, Šarko B, Žalac D.* Epidemiološki prikaz hospitalno liječenih bolesnika Djelatnosti za živčane i duševne bolesti Medicinskog Centra »Dr. Emilia Holik« u Bjelovaru. Acta Med 1985;3: 135–43.
2. *Drobac R.* Bibliografija Djelatnosti za živčane i duševne bolesti Medicinskog centra Bjelovar 1985–1990. Bjelovar: Prosvjeta; 1991, str. 20.
3. *Drobac R, Čatipović V, Golubić J, Gregurek T, Majetić Z, Šarko B, Šigir S, Vrabec-Matković D.* Neurološka i psihijatrijska epidemiologija u bjelovarskoj županiji. Med Vjesn 1996;28:61–8.
4. *Jukić V, Gjilas T, Babić MM.* Utjecaj rata na strukturu hospitaliziranih bolesnika primljenih u Kliniku za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Soc psihijat 1992;2:157–67.
5. *Marković H, Marković A, Glavić N.* Alkoholizam tijekom Domovinskog rata u Dubrovniku. Soc psihijat 1995;23:79–87.
6. *Hotujac Lj, Brataljenović T, Popović-Knapić V.* Bolničko psihijatrijsko liječenje ratnih stradalnika. Soc psihijat 1998;26:183–8.
7. Popis stanovništva, kućanstva i stanova 2001: Državni zavod za statistiku RH; 2001. Statističko izvješće 1116.
8. *Strugar V.* Bjelovarsko-bilogorska županija. Bjelovar: Čvor; 1996:183–194.
9. *Perković T.* Mreža psihijatrijske zaštite. Soc psihijat 2000;28:39–47.
10. *Vasta R, Haith MM, Miller AS.* Dječja psihologija: moderna znanost. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998:562–79.
11. *Vulić-Protić A.* Depresivnost u djece i adolescenata. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2003:72–5.
12. Anonimni autor. Francuskinje žive najdulje. Hrvatski zemljopis 2002; 33:11.
13. *Thaller V.* Alkohologija. Zagreb: Naklada CSCAA; 2002:10.
14. *Clark BD, Bukstein GO.* Psychopathology in adolescent alcohol abuse and dependence. Alcoholism: Clinicak and Experimental Research 1998; 22:117–21.
15. *Hafner H, Heiden W.* Epidemiology of schizophrenia. Can J Psychiatry 1997;42:139–51.
16. *Hotujac Lj.* Suvremene koncepcije shizofrenije. Medicus 1998;7:45–58.
17. *Junaci S.* Kako zaustaviti shizofreniju prije nego što se klinički očituje. Pro Mente 2000;9–10:82–3.
18. *Yaktin US, Labaan S.* Traumatic war stress @ schizophrenia. Psychosoc Nursing @ Mental Health Services 1992;30:29–33.
19. *Hultman CM, Wieselgren IM, Ohman A.* Relationships between social suport, social coping and life events in the relapse of schizophrenic patients. Scand J Psychol 1997;38:3–13.
20. *Švob T.* Kontroverze o biološkoj budućnosti čovjeka. Priroda 1999;89:10–15.
21. *Gabriel R.* Nema više heroja-ludilo i psihijatrija u ratu. Zagreb: Alfa, 1991, str. 15.
22. *Leonard B.* Stress, depression and activation immune system. World J Biol Psychiatry 2000;1:17–25.
23. *Vedhara M, Miles J, Benett p, Plumer S, Tallon D, Brooks E, Gale L, Munnoch K, Schreiber-Kounine C, Fowler C, Lightman S, Sammon A, Rayter Z, Farndon J.* An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. Biol Psychol 2003;62:89–96.
24. *Mazure CM, Maciejewski PK.* A model of risk for major depression: Effects of life stress and cognitive style vary by age. Depress Anxiety 2003;17:26–33.
25. *Laposa JM, Alden LE, Fullerton LM.* Work stress and posttraumatic stress disorder in ED nurese/personnel (CE). J Emerg Nurs 2003;29:23–8.
26. *Rojo-Moreno L, Livianson-Aldana L, Cervera-Martinez G, Dominguez-Carabantes JA, Reig-Cebrian MJ.* The role of stress in the onset of depressive disorders. A controlled study in a Spanish clinical sample. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2002;37:592–8.
27. *Seivewright H, Tyrer P, Johnson T.* Persistent social dysfunction in anxious and depressed patients with personality disorder. Acta Psychiatr Scand 2004;109:104–9.
28. *Tolpin LH, Gunthert KC, Cohen LH, O'Neill SC.* Borderline personality features and instability of daily negative affect and self-esteem. J Pers 2004;72:111–37.

DOPLER POVRŠINSKIH LIMFNIH ČVOROVA

DOPPLER ULTRASONOGRAPHY OF SUPERFICIAL LYMPH NODES

ZORAN BRNIĆ*

Deskriptori: Limfni čvorovi – ultrasonografija, patologija; Dopler ultrasonografija

Sažetak. Normalni limfni čvorovi (l.č.) prikazani B-mod ultrazvukom izduljeni su i hipoehogeni, sa središnjim ehogenim hilusom, a na dopleru pokazuju središnju, hilarnu vaskularizaciju. Kroničnoupalni l.č. su izduljeni, širine <7 mm, s ehogenim hilusom, hilarnom vaskularizacijom i indeksom otpora (RI) 0,60–0,70. Akutno-upalni l.č. imaju pojačanu hilarnu vaskularizaciju, s RI<0,60; ako apscediraju, postaju anehogeni s distalnim pojačanjem odjeka. Tuberkulozni l.č. su nejednoliko hipoeho-

* **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Zoran Brnić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Brnić, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB Merkur i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 29. siječnja 2004., prihvaćeno 13. svibnja 2004.

geni i zaokruženi, na dopleru deformiranog hilarnog protoka, ponekad centripetalnog. Potiskivanje krvnih žila (k.ž.) granulomatoznim masama na dopleru može podsjećati na maligne l.č. Metastatski l.č. u stadiju mikrometastaza izgledaju kao upalno-reaktivni l.č., a normalna hilarna vaskularizacija je održana; s rastom metastaze može se pojaviti žarišno odebljanje korteksa i/ili razaranje strukture l.č., uz razaranje, potiskivanje ili kompresiju intranodalnih k.ž, s posljedičnim povišenjem vaskularnog otpora; u uznapredovalom stadiju rasta metastaze l.č. se zaokruži, hilus se više ne vidi, korteks postaje nehomogen, nepravilnih kontura ako postoji infiltrativni rast u okolna tkiva, ponekad se vide hiperehogena područja keratinizacije; doplerski se vidi pretežno periferna vaskularizacija, fragmentacija, deformacija i dislokacija k.ž. uz povišen otpor (RI>0,80); područja nekroze su anehogena, na dopleru avaskularna. Limfomski čvorovi imaju očuvanu unutrašnju građu, pravilnih su kontura, hipoehogeni, često s distalnim pojačanjem, izraženoga razgrananog ehogenog hilusa koji je ponekad potisnut; doplerom se otkriva jak hilarni protok, uz normalan ili lagano povišen vaskularni otpor. Iako je senzitivnost svih navedenih osobina l.č. ograničena (lažno negativni nalazi nisu rijetki), visoka specifičnost nekih B-mod i doplerskih osobina čini ultrazvuk korisnom dopunskom metodom u diferencijalnoj dijagnostici limfadenopatije: nazočnost hilarne vaskularizacije uz RI<0,40 pouzdano upućuje na akutni limfadenitis, a pretežno periferna vaskularizacija i RI>0,80 na metastatsku limfadenopatiju. Visoke dijastoličke brzine (EDV>9 cm/s) rijetko se vide kod metastaza, a vrlo niske EDV<1 cm/s upućuju na metastatsku etiologiju povećanja l.č. Budući da je ultrazvuk vrlo prikladna metoda za vođenje punkcija, B-mod i doplerski pregled l.č. trebaju biti nadopunjeni citološkom punkcijom kad god je to moguće, čime se poboljšava točnost neinvazivne obrade pacijenta. Pregledana je literatura o ultrazvuku l.č. i referirani su najznačajniji članci iz tog područja.

Descriptors: Lymph nodes – ultrasonography, pathology; Ultrasonography, doppler

Summary. Normal lymph nodes (l.n.) are elongated and hypoechoic, with central echogenic hilum on B-mode, while color-doppler (CD) shows central hilar vascularization. Chronic inflammatory l.n. are elongated, with echogenic hilum, hilar vascularization on CD and resistance index (RI) 0.60–0.70. Acute lymphadenitis shows intensive hilar flow with RI<0.60; abscess of l.n. is anechoic with through transmission. Tuberculous l.n. are inhomogenously hypoechoic and rounded, with deformed hilar vascularization on CD, occasionally with centripetal flow. They may mimick malignant l.n. on CD due to vessel dislocation by granulomatous masses. L.n. in stage of micrometastasis are of similar structure as reactive l.n, with preserved hilar vascularization; as the metastasis grows, focal cortical expansion and/or destruction of intranodal structure with dislocation and compression of blood vessels may occur; vascular resistance is consecutively increased; in advanced stage of metastatic growth l.n. becomes rounded, hilum is not visible, cortex is heterogenous, occasionally with hyperechoic keratin deposits, unsharp nodal margin is the sign of extranodal neoplastic spread; mainly peripheral vascularization, with fragmentation, deformation and dislocation of intranodal vessels are seen on CD, with increased RI >0.80; necrotic areas are anechoic and avascular on CD. Lymphomatous nodes have preserved internal structure, sharp margins, hypoechoic cortex, frequently with through transmission; large arborized hilum may be displaced; abundant hilar flow is seen on CD, with normal or slightly increased vascular resistance. Although the sensitivity of B-mode and Doppler features of l.n. is mostly limited (false negative rate is significant), high specificity of some of them establishes sonography as a valuable complementary method in differential diagnosis of lymphadenopathy: the presence of hilar vascularization with RI<0.40 accurately indicates acute lymphadenitis, while predominantly peripheral flow pattern and RI>0.80 are typical of metastatic l.n. High enddiastolic velocities (EDV>9 cm/s) are only rarely seen in metastases, while very low EDV<1 cm/s indicates metastatic lymphadenopathy. As sonography is very suitable imaging method for puncture guidance, B-mode and CD analysis of l.n. need to be combined with aspiration cytology whenever possible, as it may considerably improve the accuracy of non-invasive patient diagnostic work-up. Literature on sonography of l.n. was reviewed, and selection of most relevant articles was made.

Liječ Vjesn 2004;126:185–193

UZ aparatura i tehnika pregleda površinskih i dubinskih limfnih čvorova

Otkrivanje maligne limfadenopatije ima veliku važnost u određivanju stadija, odabiru terapije, davanju prognoze i praćenju pacijenata s limfomima i neoplazmama glave i vrata. B-mod ultrazvukom možemo prikazati gotovo sve površinske, većinu trbušnih, s pomoću EUZ i dio torakalnih l.č., a doplerski UZ omogućava prikaz strukture i funkcionalnog stanja k.ž. unutar površinskih l.č. Kad se uzmu u obzir mogućnost vođenja punkcijske igle s pomoću UZ, njegova široka dostupnost i povoljna cijena, ne čudi što je UZ kombiniran s punkcijom postao prva metoda izbora u dijagnostičkoj obradi pacijenta s povećanim l.č. Danas su istraživački napori usmjereni na traženje morfoloških osobina l.č. na temelju kojih bi se mogla odrediti etiologija njihova povećanja, ili barem razlikovati maligne od benignih l.č. neinvazivnim metodama.

Svrha ovog pregleda je sažet prikaz saznanja iz najvažnijih članaka o vrijednosti doplera u diferencijalnoj dijagnostici l.č., pronađenih pretragom Medline baze podataka, temeljen na ključnim riječima: ultrazvuk limfnih čvorova, dopler limfnih čvorova, ultrazvuk vrata.

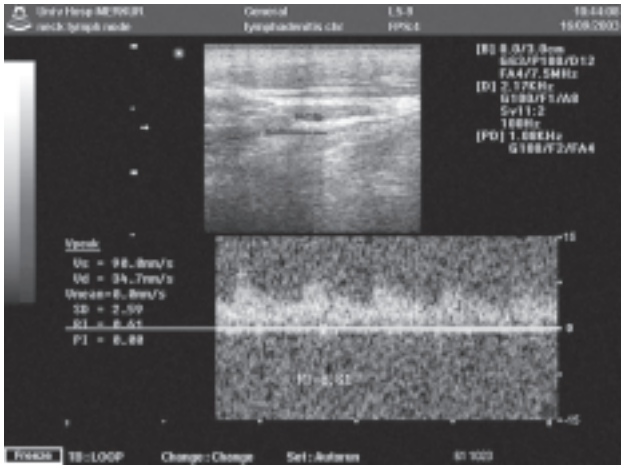
Aparatura i tehnika pregleda. Limfni čvorovi u površinskim regijama mogu se pregledati linearnim UZ sondama frekvencije 7–12 MHz, koje omogućuju prikaz unutrašnje strukture l.č., a za prikaz dubokih l.č. rabe se sonde od 3 do 5 MHz. Preduvjet za dobar prikaz protoka krvi kroz l.č. je visoka osjetljivost doplerskog uređaja za niske brzine protoka, kakvu imaju kvalitetniji uređaji novijeg datuma, koji se obično mogu koristiti i PD-om. Za uspješnu kvantitativnu analizu doplerskog spektra iz malih intranodalnih k.ž. važna je mogućnost ukošenja UZ snopa (*beam steering*) te odabira maloga mjernog volumena (*gate, sample volume*). Kod doplerskog pregleda l.č. treba uređaj pravilno prilagoditi za otkrivanje slabih signala iz malih k.ž.: najniži filtar *(filter)* i najviša osjetljivost *(gain)* pri kojima se još ne pojavljuje šum boje (*color noise*). Kod izvođenja spektralne analize pulsnim doplerom mjerni uzorak mora biti što manji (1–2 mm), a prigodom snimanja spektra pacijent mora biti miran, da se izbjegnu artefakti zbog micanja. Doplerski pregled l.č. smještenih blizu pulsirajućih k.ž. može biti znatno otežan. U sklopu procjene hemodinamike u intranodalnim k.ž. najčešće se izračunavaju indeks otpora (RI) i indeks pulzatilnosti (PI), proporcionalni najvišoj sistoličkoj a obrnutoproporcionalni najnižoj dijastoličkoj frekvenciji. Ako želimo procijeniti stvarne brzine protoka krvi u l.č., tada pri snimanju spektra obvezno trebamo namjestiti kutnu korekciju (*angle correction,* q). Kod prikaza dubinskih l.č. meteorizam i peristaltika crijeva često otežavaju B-mod a osobito doplersku analizu, a i prostorna rezolucija sonda niže frekvencije je slabija.

Mogućnosti B-mod UZ u dijagnostici limfnih čvorova površinskih regija

Kod analize l.č. u B-modu uzimamo u obzir njihovu veličinu, oblik, konture i unutrašnju strukturu.

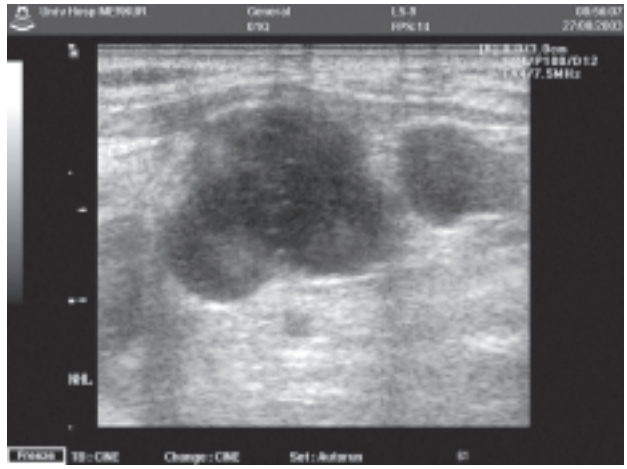
Veličina. Normalni l.č. su ovalne hipoehogene strukture duljine 2–5 mm, s ehogenim hilusom ili bez njega.[1,2] Kod većine se ljudi na vratu vide *reaktivni l.č.,* uz angulus mandibule veličine i do 20×10 mm.[1] Premda su maligni l.č. obično veći nego benigni, veličina ima ograničenu vrijednost u njihovu razlikovanju.[3,4] Pritom je poprečni promjer l.č. bolji prediktor malignosti nego duljina, a gr.vrij. širine 7 mm ima najvišu točnost.[2]

Oblik. L/T-omjer (longitudinal-to-transverse diameter ratio) koristan je u razlikovanju maligne od benigne limfadenopatije. *Kroničnoupalni (reaktivni) l.č.* su izduljeni, L/T>2 upućuje na benigno (se 95%, sp 97%), a L/T<2 na metastatsko povećanje (se 87%, sp 89%).[6] *Akutnoupalni l.č.* veći su nego kroničnoupalni, izduljeni su, a zbog edema konture su nejasne. *Metastatski l.č.* su zaokruženi (L/T<2) (7), a mogu biti nepravilna oblika ako metastaza raste ekscentrično i ekstranodalno. No, L/T>2 ne isključuje mikroskopske metastaze u l.č. *Limfomski l.č.* su ovalna oblika, omjera L/T<2,[7] mogu biti fasetirani ako tvore »pakete«.



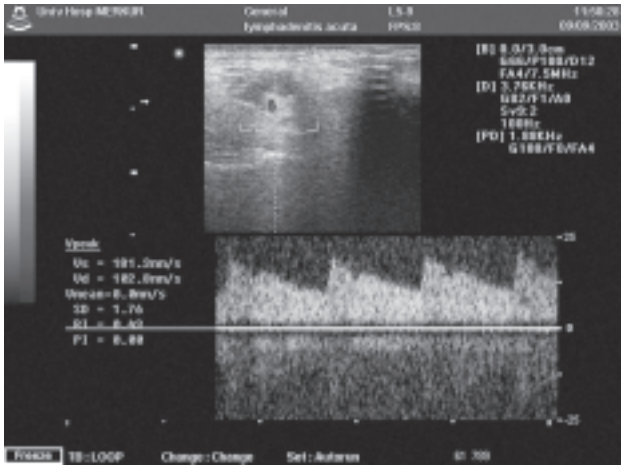
Slika 1. *Kronično-upalni l.č. vrata, dimenzija 13×3 mm, jače izduljen (L/T=4,2), oštrih obrisa, s vidljivim ehogenim hilusom; dopler pokazuje oskudnu hilarnu vaskularizaciju (mali hilarni uzorak), vaskularni otpor je u fiziološkim granicama (RI=0,61)*

Figure 1. *Chronic inflammatory cervical lymph node, size 13×3 mm, elongated (L/T=4.2), sharply marginated, with central echogenic hilum; faint hilar vascular signal is seen on color-Doppler (small hilar vascular pattern), vascular resistance is normal (RI=0.61)*



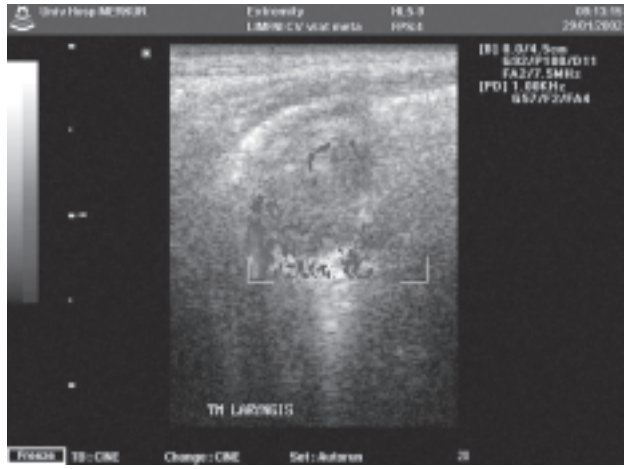
Slika 3. *Lymphadenitis suppurativa (apsces l.č.): kod gnojne kolikvacije akutno upalnog l.č. hiperehogeni hilus je većim dijelom razoren, a unutar l.č. pojavljuje se anehogena kolekcija gnoja, s vidljivim distalnim pojačanjem odjeka*

Figure 3. *Lymphadenitis suppurativa (lymph node abscess): if purulent coliquation occurs in acutely inflamed lymph node, echoic hilum is destroyed, and anechoic collection with distal acoustic enhancement is seen within lymph node*



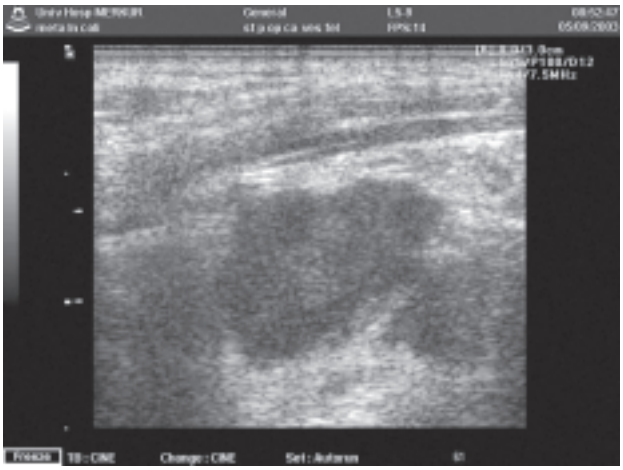
Slika 2. *Akutni limfadenitis vrata: l.č. dimenzija 17×7 mm, ovalna oblika (L/T=2,4), ehogenog hilusa i hipoehogenog odebljanog korteksa, s vidljivim distalnim pojačanjem odjeka; doplerski spektar iz hilarne arterije pokazuje nizak vaskularni otpor (RI=0,43) i visok dijastolički protok (EDV=10 cm/s)*

Figure 2. *Acute lymphadenitis: cervical lymph node 17×7 mm in size, of oval shape (L/T=2.4), with echogenic hilum and echo-poor, thickened cortex, distal echo enhancement is visible; low vascular resistance (RI=0.43) and high diastolic flow (EDV=10 cm/s) is shown on Doppler spectra from hilar artery*



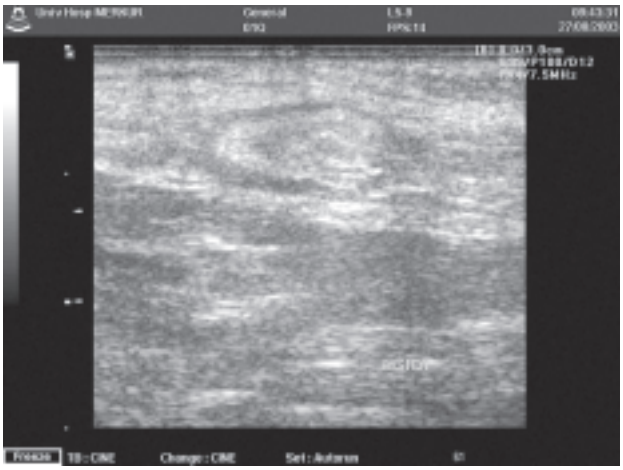
Slika 4. *Metastatski l.č. na vratu, dimenzija 20×18 mm, zaokružen (L/T=1,1), potpuno razorenog hilusa, djelomično neoštrih obrisa korteksa u kojem se vide hiperehogeni keratinski depoziti; na dopleru oskudna, pretežno periferna vaskularizacija sa znacima potiskivanja intranodalnih k.ž. i avaskularnim područjima (periferna + deformirani hilarni vaskularni uzorak)*

Figure 4. *Metastatic cervical lymph node, 20×18 mm in size, rounded (L/T=1.1) with undetectable hilum in B-mode, partially unsharply marginated, with hyperechogenic keratin deposits within the node; spotted vascular signals with signs of vessel dislocation and avascular areas are seen on color-Doppler (peripheral+deformed hilar vascular pattern)*



Slika 5. *Metastatski l.č. na vratu, dimenzija 18×13 mm (T>7 mm), zaokružen (L/T=1,4), dijelom razorenog ehogenog hilusa, korteksa koji je nejednoliko odebljan i mjestimično je neoštrih obrisa (ekstranodalno širenje tumorskog tkiva)*

Figure 5. *Metastatic cervical lymph node, 18×13 mm in size (T>7 mm) rounded (L/T=1.4); echogenic hilum is partially destroyed, unevenly thickened hypoechogenic cortex is partially unsharply marginated (extranodal spread of neoplastic tissue)*



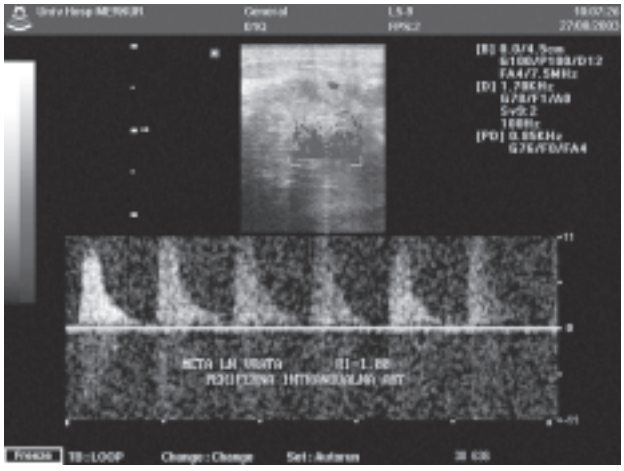
Slika 7. *Benigni pazušni l.č., blaže lobuliranih ali oštrih kontura, dimenzija 17×8 mm, izduljena ovalna oblika (L/T=2,1), s hipoehogenim relativno tankim korteksom i inhomogenim središnjim dijelom*

Figure 7. *Benign axillar lymphadenopathy, with lobulated but sharply defined margins, 17×8 mm in size, oval and elongated (L/T=2.1), with hypoechoic relatively thin cortex and inhomogenous hyperechoic central area*



Slika 6. *Limfomski čvorovi u abdomenu, pravilnih kontura, facetirani, zaokruženi, s hipoehogenim jače odebljanim korteksom i jače razgranjenim ehogenim hilusom; na dopleru centralna razgranjena vaskularizacija (hipertrofični hilarni uzorak), stijenke k.ž. vidljive unutar korteksa i u B-modu (»small vessel sign«)*

Figure 6. *Lymphomatous abdominal nodes, with sharp and facetted margins, rounded, with thick hipoechoic cortex, and arborized echoic hilum; central branching vascularization (hypertrophic hilar pattern) is seen on color-Doppler, blood vessels are detectable within nodal cortex also with B-mode (»small vessel sign«)*



Slika 8. *Metastaze planocelularnog raka u l.č. vrata, dimenzija 30×28 mm, zaokružen (L/T=1,1), djelomično neoštrih obrisa, pretežno hiperehogen (keratinski depoziti), bez vidljiva ehogenog hilusa; na dopleru je l.č. pretežno avaskularan, sa slabom pretežno perifernom vaskularizacijom, spektar iz periferne intranodalne arterije pokazuje visok otpor (RI=0,95–1,00), s vrlo niskom EDV*

Figure 8. *Metastases of squamous-cell cancer in neck lymph nodes: 30×28 mm in size, rounded (L/T=1.1), partially unsharply marginated, predominantly hyperechoic (keratin deposits), echogenic hilum absent; predominantly avascular on color-Doppler, with scant peripheral vascular signals, spectrum from peripheral intranodal artery shows high vascular resistance (RI=0.95–1.00), with low EDV*

Unutrašnja struktura. Nazočnost ehogenog hilusa i koncentričnost korteksa upućuju na benignost l.č., a znakovi malignosti su stanjenje ili odsutnost hilusa te ekscentričnost korteksa.[3] Neprepoznatljivost središnjeg hilusa može biti znak razaranja l.č. bujanjem metastaze, ali i nekrotizirajuće upale ili tuberkuloze.[7,8] Kronične upalne promjene i limfomi obično ne razaraju strukturu l.č. Korteks je kod *kroničnoupalnih l.č.* hipoehogen, podjednake debljine, kod *akutne upale* odebljanje i hipoehogenost su izraženi[3] (slike 1 i 2). Kod gnojne kolikvacije l.č. je anehogen s distalnim pojačanjem (slika 3). *Metastatski l.č.* su u odmakloj fazi neoplastičkog rasta nehomogenog hiperehogenog, izoehogenog ili hipoehogenog korteksa. Hiperehogene metastaze daju dobro diferencirani planocelularni karcinomi[9,10] (slika 4), a metastaze ostalih karcinoma su hipoehogenije[10] (slika 5), dok su metastaze malignog melanoma gotovo anehogene (»cyst-like«).[11] *Limfomski l.č.* imaju ekscentrično odebljan hipoehogeni korteks, a često i distalno pojačanje. U limfomskim l.č. intranodalne k.ž. nisu razorene, već »obzidane« hipoehogenim limfomskim tkivom i razaznaju se kao dvotračne ehogene tvorbe[12] (slika 6).

Konture. Limfomski l.č. su jasnih obrisa, bez proboja kapsule.[7] Nepravilnost kontura i infiltracija okoline tumorskim tkivom (slika 5) može se vidjeti kod *metastatskih l.č.,* iako su i oni nerijetko oštrih kontura.[7]

Aksilarni limfni čvorovi. Slične su strukture kao vratni l.č., ali su obično manje izduljeni. *L/T-omjer* benignih aksilarnih l.č. iznosi 2,6±0,8, a metastatskih 1,8±0,6. Gr.vrij. L/T<2 kod pazušnih l.č. manje je pouzdana u otkrivanju malignosti nego kod vratnih, pa je bolje rabiti gr.vrij. L/T<1,5 (sp 92%, se 44%).[13]

Mogućnosti doplera u dijagnostici limfnih čvorova

Slično kao kod nekih tumora, prikaz protoka krvi kroz l.č. daje podatke koji pomažu u razlikovanju malignog od benignog rasta tkiva. Maligni tumori izlučuju angiogenetski faktor, koji stimulira umnažanje k.ž. u okolini tumora. Takve k.ž. nemaju normalnu strukturu, jer im često nedostaje mišićni sloj,[52,53] a mogu se stvarati i arterijsko-venske kratkospojnice *(shunts)*.[54] Infiltracija l.č. tumorskim tkivom postupno razara ili deformira postojeću normalnu vaskulaturu l.č. Zbog svega navedenog, raspored k.ž. i dinamika protoka u malignom i benignom l.č. pokazuju razlike.[34,48,55–57] Već su 1979. Mountford i Atkinson doplerom prikazali protok u l.č.,[58] a nakon Tschammlera 1991.[59] i Swischuka 1992.,[60] mnogi autori prikazuju mogućnosti doplera u razlikovanju pojedinih uzroka povećanja l.č, o čijim se rezultatima raspravlja u daljnjem tekstu.

Hemodinamika u patološki promijenjenim limfnim čvorovima

Doplerski indeksi RI (indeks otpora) i PI (indeks pulzatilnosti), koji se izračunavaju iz spektara dobivenih pulsnim doplerom iz k.ž., pokazatelji su vaskularnog otpora i s pomoću njih indirektno možemo procijeniti mehanička svojstva tog organa, odnosno arterije distalno od mjesta derivacije spektra. Ako je organ pod povišenim tlakom ili je difuzno čvršće strukture npr. zbog fibroznih promjena, k.ž. su komprimirane ili imaju slabiju popustljivost, a otpor je povećan. Ako su k.ž. dilatirane, npr. zbog upale, vaskularni je otpor smanjen. U više studija je pokazano da su doplerski indeksi viši u malignih nego u benignih l.č.[24,35,48,59,61–64] U seriji od 197 pacijenata nađen je kod metastatskih l.č. RI=0,77, kod limfoma 0,65, kod kroničnoupalnih l.č. 0,66 a kod akutnog limfadenitisa 0,48.[35] Gr.vrij. RI>0,9 i PI>1,8 imaju senz. 53% i spec. 97% u detekciji metastatske limfadenopatije. Gr.vrij. RI>0,8 i PI>1,6 imaju točnost od 96% te visoku spec. u razlikovanju kroničnoupalnih od metastatskih l.č.[61,65] U skupini malignih l.č. metastatski l.č. imaju signifikantno viši otpor nego limfomski (0,83 vs. 0,70),[61,64–66] ali pouzdano razlikovanje limfoma i metastaza samo na temelju doplerskih indeksa nije moguće.[24] Vrijednost doplerskog određivanja otpora u razlikovanju uzroka limfadenopatije ograničava znatno preklapanje vrijednosti otpora kod malignih i benignih l.č., te činjenica da se tek u polovice l.č. mogu pouzdano izračunati indeksi,[59] što ovisi o UZ uređaju, vještini pregledavača i utrošenom vremenu. Choi i sur. iznijeli su hipotezu da *u upalnim l.č. dolazi do dilatacije k.ž. djelovanjem medijatora upale, što uzrokuje sniženje otpora, a u metastatskim l.č. do kompresije tumorskim tkivom i povišenja otpora.* Autori su dobili sr.vrij. RI=0,92 kod metastatskih i RI=0,59 kod benignih l.č., s time da je kod svih benignih RI<0,80. Izmjerili su i znatno niže EDV kod metastatskih nego kod benignih l.č., te zaključili, da je kod l.č. površnih regija tijela u nekim slučajevima moguće razlikovanje temeljem spektralne doplerske analize i da su l.č. s visokim RI obično metastatski.[48] Na i sur. nalaze da je RI>0,8 i PI>1,5 100% spec. za maligne l.č., a u skupini benignih nalaze viši otpor u tbc. l.č. nego u reaktivnima. Pokazali su histološki da doplerski signali u malignim l.č. predstavljaju arteriole i vene stisnute u septima između tumorskih žarišta ili blizu kapsule[61] i pretpostavili da sličan mehanizam uzrokuje i povišenje otpora u tbc. l.č.

U svojem istraživanju na 197 pacijenata usporedili smo doplerske spektralne parametre kod akutno-upalnih, kroničnoupalnih, limfomskih i metastatskih čvorova vrata. Našli smo signifikantne razlike RI i PI između svih grupa l.č. osim između kroničnoupalnih i limfomskih čvorova, a i signifikantno niže EDV u metastatskim u odnosu na limfomske i akutnoupalne l.č. (tablica 1). Gr.vrij. RI>0.80 i PI>1.80 pokazale su 100%-tnu spec. za metastatsku limfadenopatiju, a RI<0,50 i PI<0,60 100%-tnu PPV za akutni limfadenitis. EDV >9 cm/s imala je 100%-tnu NPV za metastaze, a EDV<1 cm/s 100%-tnu spec. i PPV za metastaze (slike 2. i 8). Smatramo da, iako postoje razlike hemodinamike ovisne o uzroku povećanja l.č., doplerska spektralna analiza je pouzdana metoda *samo ako se rabe strogo postavljene gr.vrij. koje imaju visoku spec*. Temeljna metoda otkrivanja malignosti i dalje ostaje punkcija l.č., ali uporabom doplerske spektralne analize možemo poboljšati senz. citološke punkcije tako da kod pacijenta s karcinomom za citološku punkciju odaberemo l.č. s visokim RI i PI te niskom EDV.[35] Dopler l.č. je dopunska metoda pregleda i niska senz. ne ograničava njegovu primjenu, a visokospecifični podaci koje nam ova neinvazivna metoda pregleda daje mogu biti vrlo korisni.

Angioarhitektonika krvnih žila u patološki promijenjenim limfnim čvorovima

Proučavanje rasporeda k.ž. unutar l.č. (»vaskularni uzorak«) omogućeno je pojavom sonda visoke rezolucije i CD visoke osjetljivosti. CD prikazuje protok u k.ž. unutar l.č. superponiran na sliku l.č. u B-modu; neki obrasci vaskularizacije češće se vide u malignim, drugi u benignim l.č. Osim pokušaja prepoznavanja tipičnih uzoraka vaskularizacije, što je zapravo *subjektivni kvalitativni pristup*, može se mjeriti i gustoća k.ž., tj. brojnost i/ili površina signala boje iz unutrašnjosti l.č. (»vascular density«), što je kao *kvantitativni pristup* vrijedan pokušaj

Tablica 1. *Doplerski indeksi i brzine u različitim vrstama limfnih čvorova vrata*[35]
Table 1. *Doppler indexes and velocities in lymph node groups according to etiology*[35]

Doplerski parametar Doppler characteristic	Limfomski čvorovi Lymphomatous nodes	Metastatski limfni čvorovi Metastatic lymph nodes	Lymphadenitis chronica	Lymphadenitis acuta
RI	0,65±0,07	0,77±0,10	0,66±0,07	0,48±0,04
PI	1,04±0,32	1,51±0,40	1,14±0,35	0,64±0,09
PSV (cm/s)	18,19±6,94	16,46±6,16	11,64±5,17	14,13±5,46
EDV (cm/s)	6,89±3,70	3,67±2,84	4,06±2,15	7,04±2,76

PSV – vršna sistolička brzina / peak systolic velocity
EDV – enddijastolička brzina / end-diastolic velocity

objektivizacije metode.[71] Dakle, analizom vaskularnih uzoraka i vaskularne gustoće pomoću CD možemo otkriti (pato)anatomiju intranodalnih k.ž., dok nam podatke o (pato)fiziologiji protoka kroz intranodalne k.ž. donosi spektralna semikvantitativna analiza pulsnim doplerom, koja nam daje uvid u intranodalnu hemodinamiku (poglavlje 3.1.).

Općenito, kod benignih l.č. vidljiva je na CD pretežno centralna vaskularizacija (hilarna k.ž. uz pravilno simetrično grananje), dok je kod malignih l.č. uz hilarnu izražena i pojačana periferna vaskularizacija.[24,33,56,63,71] U grupi malignih l.č. limfomi imaju intenzivnu razgranjenu centralnu vaskularizaciju, čije se grane ponekad prate sve do periferije (hipertrofični ili aktivirani hilarni uzorak), dok je kod metastaza češća periferna vakularizacija.[33,71] Periferna vaskularizacija posljedica je neovaskularizacije: angioneogenetski faktori koje luči metastaza induciraju otvaranje postojećih supkapsularnih k.ž. i urastanje novih k.ž. iz okoline. Tschammler i sur. su s pomoću CD prikazali osam uzoraka grananja nodalnih k.ž. Uzorci češće povezani s malignošću bili su: (a) postojanje avaskularnih područja unutar l.č., (b) lučno potiskivanje intranodalnih k.ž. (dislokacija), (c) postojanje akcesornih perifernih (supkapsularnih) k.ž., i (d) aberantni smještaj ogranaka hilarnih k.ž. Većina benignih (reaktivnih) l.č. imala je: (a) k.ž. koja ulazi u l.č. u hilusu, (b) k.ž. koja se proteže duljom osi l.č. ili je paralelna s kožom, uz (c) pravilno radijarno grananje tih k.ž. prema periferiji l.č. ili pak samo (d) točkaste kratke odsječke k.ž. mjestimično u l.č.[55,72] Na i sur. su u 94% benignih l.č. našli hilarni ili radijarni uzorak bez perifernih k.ž., a u 98% malignih i tbc. l.č. barem jedan od sljedećih abnormalnih uzoraka: ekscentrična hilarna, deformirana radijalna, aberantna multifokalna, odsutna centralna ili nazočna periferna vaskulatura.[61] Kod tbc. l.č. je zbog vazodilatacije vaskularizacija pojačana, ali distribucija k.ž. je poremećena te uzorak može podsjećati na metastatski; štoviše, može se otkriti i povišen vaskularni otpor. Wu i sur. su s pomoću PD pokazali da su hilarni uzorci tipični za upalne, tbc. i limfomske čvorove, a metastatski imaju točkasti, periferni ili miješani uzorak vaskularizacije. Avaskularni l.č. su najčešće benigni. Ipak, znatan dio l.č. nije se mogao pouzdano svrstati u neki od obrazaca, pa dijagnoza temeljena samo na dopleru nije pouzdana. Autori su našli i signifikantnu razliku vaskularnih gustoća između metastatskih, limfomskih, tbc. i upalnih l.č. (0,18: 0,12: 0,05: 0,04) te pozitivnu korelaciju vaskularne gustoće i veličine čvora u benignih l.č. Našli su i negativnu korelaciju vaskularne gustoće i najnižeg RI, što se može povezati s gustoćom arteriovenskih kratkospojnica, koje utječu na sniženje otpora.[62] Giovagnorio i sur. opisali su tri doplerska vaskularna uzorka: jednostavni polarni u normalnim i reaktivnim l.č. (odraz normalne anatomije nodalne vaskulature), hipertrofični (aktivirani) polarni kod akutnog limfadenitisa i limfoma te periferni ponajprije kod metastaza (slike 4, 6. i 8). Limfomi imaju centralni uzorak u 94–97% slučajeva, a periferni uzorak je kod limfoma rijedak (samo kod nekih *high-grade* limfoma). Autori su dobili visoku PPV (96%) jednostavnog polarnog uzorka za kronični limfadenitis pa smatraju da l.č. s takvom vaskularizacijom nemaju prednost pri biopsiji, no zaključuju da CD analiza angioarhitekture ne doseže točnost biopsije i ne može otkloniti njezinu potrebu u dijagnostici, ali može biti korisna u praćenju.[32,33]

Promjene angioarhitekture vidljive s CD koreliraju s histopatološkim promjenama vidljivim mikroskopom: potisnuće k.ž. s perinodalnim širenjem tumora, aberantne k.ž. s intranodalnom sklerozom, a avaskularna područja s nekrozom.[56,73] Na animalnom modelu pokazano je da su metastaze l.č. u početnoj fazi rasta hipervaskularne, uz povišene brzine protoka, dok se kasnije vide kao avaskularna područja uz pad brzina u hilarnoj arteriji i pojavu perifernih k.ž.[74] Nekrotični metastatski i apscedirani upalni l.č. mogu izgledati jednako na B-modu (anehogeni) i na CD (avaskularni); razlikovanju pomaže klinička slika.

Tuberkuloza limfnih čvorova znatno je rjeđa u nas nego u Aziji i njihovom su se morfologijom uglavnom bavili autori potonjeg domicila.[61,62] Iako u B-modu tbc. l.č. pokazuju neke posebnosti, ipak nije moguće razlikovanje tbc. l.č. od malignih samo temeljem B-moda.[75] Ahuja i sur. utvrdili su da metastatski l.č. u 86% slučajeva pokazuju miješani vaskularni uzorak (hilarne + periferne k.ž.), tbc. l.č. u 50% slučajeva pokazuju hilarni uzorak koji u 81% ima znakove dislokacije k.ž. i avaskularna područja, a 96% reaktivnih l.č. pokazuje hilarnu vaskulaturu. Avaskularna područja u tbc. l.č. obično su granulomatozna nekrotična područja, koja imaju i efekt mase (dislokacija k.ž.), ali avaskularnost može biti i znak hijalinizacije i fibroze u reparatornoj fazi bolesti, što uzrokuje kompresiju i obliteraciju k.ž. s posljedičnim povišenjem otpora. Iako nije biološki maligna bolest, neke morfološke značajke tbc. l.č. sliče onima kod metastaza (avaskularna područja, potiskivanje krvnih žila), što još jednom opravdava naziv »velikog imitatora« koji je više puta pridijeljen ovoj bolesti. RI nije kod tbc. l.č. tako visok kao kod metastaza nazofaringalnog karcinoma (metastatski l.č. 0,81; tbc. l.č. 0,71; reaktivni l.č. 0,66), vjerojatno zbog komponente upalne vazodilatacije.[75] Možemo zaključiti da na tbc. l.č. treba pomisliti kad na CD otkrijemo dislocirani hilarni uzorak s avaskularnim područjima te niži otpor nego što bismo očekivali u metastatskom l.č.; tada treba indicirati punkciju l.č. i daljnju obradu usmjeriti na tbc.

Vrijednost CD pokazana je i u praćenju uspješnosti kemoterapije ne-Hodgkinova limfoma: redukcija prokrvljenosti l.č. tijekom terapije dobar je prognostički znak, a perzistencija intenzivnog protoka upućuje na slabiji učinak kemoterapije.[76]

Veća brojnost radova koji se bave vaskularnim uzorcima l.č. u odnosu na one koji donose hemodinamske parametre navodi na zaključak da je analiza nodalne angioarhitektonike prikladniji »prozor« u unutrašnjost l.č. Možda je razlog taj što spektralna analiza zahtijeva veći utrošak vremena te vještinu i iskustvo rada s dupleks-doplerom. Nedostaje nam i standardizirana tehnika intranodalne spektralne analize i odgovor na pitanje: na kojim mjestima mjeriti otpor u l.č. kad znamo da su promjene često asinkrone i diskontinuirane.[74,77]

Power-Doppler u prikazu krvnih žila u limfnim čvorovima

Glavna je prednost PD u tome što prikazuje jakost protoka u nekoj k.ž., za razliku od CD koji pokazuje samo smjer i brzinu krvne struje. Zasićenost boje na slici kod PD ovisi o ukupnoj energiji reflektiranog vala, koja ovisi o njegovoj amplitudi (otuda sinonim – *amplitudni dopler*), odnosno o brojnosti reflektora, tj. eritrocita, a ne ovisi o brzini krvne struje. Zato PD prikazuje protok i u arteriolama i kapilarama koji je spor, pa ga ne otkriva CD. PD ne daje informaciju o brzini ni o smjeru krvne struje, što kod prikaza morfologije i rasporeda k.ž. u nekom organu (angioarhitekture) nije ni potrebno. Jakost signala kod PD ne ovisi o kutu insonacije k.ž., pa se dobro prikažu bojom i k.ž. okomite na smjer UZ snopa, a ponovljivost nalaza je visoka.[78] Pokazano je da je PD bolji u prikazu cirkulacije kroz hepatocelularni karcinom nego CD, zbog svoje bolje osjetljivosti na spore protoke.[79] PD može detektirati protok u 87% patološki promijenjenih,[71] te u 80% normalnih l.č. na vratu, u normalnim vratnim l.č. vidi se samo centralna vaskularizacija.[68] Iako se očekivalo da će boljim prikazom sitnih k.ž. u l.č. PD znatnije pridonijeti otkrivanju malignosti,[32,62,68,71,74,80] Tschammler i sur. su pokazali da se u svega 58 od 193 (30%) pacijenata ovom metodom detektira više k.ž. negoli s CD, a u svega 16 od tih 58 pacijenata to je dovelo do promjene dijagnostičkog ishoda. Tako se PD pokazao boljim samo u 8% pacijenata, i to

uz cijenu veće učestalosti lažno pozitivnih nalaza i artefakata svojstvenih za PD.[81] Odsutnost ehogenog hilusa i povećanje poprečnog promjera l.č. najbolji su prediktori metastaze u l.č. (se 95, sp 83–86), a doprinos PD u predikciji metastaze je minimalan (5–17%) iako je korisna pomoć kod manje iskusnih pregledavača uz cijenu veće potrošnje vremena.[74,81–84] Trodimenzionalnim (3-D) PD je kod većine benignih l.č. prikazana avaskularnost ili pravilna hilarna vaskulatura, a kod većine malignih l.č. aberantne k.ž. koje se nepravilno granaju.[85] Točnost PD u otkrivanju malignosti u l.č. se povisuje s 85% na 94% ako se učini i CE-CT: l.č. koji na CE-CT pokazuju rubnu imhibiciju kontrastnim sredstvom *(ring-enhancement)*, na PD pokazuju periferni vaskularni uzorak ili su avaskularni. Tako nam kod l.č. koji su avaskularni na PD, CE-CT ipak daje informaciju o njihovoj prokrvljenosti.[86]

PD je u mnogim slučajevima primjereniji u dijagnostici l.č. nego CD te ga treba rabiti kad god UZ uređaj ima tu mogućnost. Kako prikaz smjera protoka u analizi vaskularnog uzorka l.č. nije odsudan, a zbog bolje senz. lakše je pronaći malu arteriju za derivaciju spektra u slabo vaskulariziranom l.č., većina istraživača rabi PD u prikazu intranodalne cirkulacije.

Obojeni dopler s uporabom kontrastnog sredstva (CE-CD)

Uporabom UZ kontrastnog sredstva pojačava se signal iz malih intranodalnih k.ž. čime postaje bolje prepoznatljiv uzorak prokrvljenosti. Hilarni razgranjeni uzorak prikazan s CE-CD pokazao je 100% spec. za limfadenitis, a periferna vaskularizacija 98% spec. za metastatske l.č. U 28% l.č. nodalna vaskulatura bila je vidljiva jedino uz uporabu kontrastnog sredstva, a nije bila vidljiva s CD bez kontrastnog sredstva, što je utjecalo na promjenu terapije u 4/39 pacijenata (87). Levovist® poboljšava detektibilnost vaskularnog uzorka vratnih l.č., i to najviše u akutnoupalnih (36,0%), a najmanje u kroničnoupalnih l.č. (2,3%).[88]

Dopler aksilarnih limfnih čvorova

Iako je dokazana vrijednost doplera u dijagnostici tumora dojke,[46] te l.č. vrata, vrijednost doplera u diferencijalnoj dijagnostici limfadenopatije u aksili se istražuje.[43,44,47] Premda je objavljena iznenađujuće visoka spec. (98%) i PPV (96%) za CD u otkrivanju metastaza raka dojke u aksilu,[47] ti nalazi nisu potvrđeni; Yang i Metreweli su pokazali da postojanje protoka u pazušnom l.č. kao izolirani znak malignosti nema vrijednost u dijagnostici (se 92%, sp 9%).[44] Isti autori, proučavajući angioarhitektoniku kod palpabilnih aksilarnih l.č. nalaze periferni rapored k.ž. signifikantno češće u metastatskih (77%), ali i u značajnom broju (28%) reaktivnih l.č., a centralni raspored češće u benignih l.č. Proučavajući intranodalnu hemodinamiku, našli su značajno preklapanje RI, PI i brzina i zaključili da razlikovanje metastatskih od benignih aksilarnih l.č. spektralnom doplerskom analizom nije moguće,[43] iako je više studija pokazalo njezinu uporabivost u diferencijaciji vratnih l.č.[24,33–35,48] Temeljem dosad poznatog može se zaključiti da su aksilarni l.č. s niskim L/T-omjerom i vidljivim perifernim protokom na CD temeljito sumnjivi na metastazu te treba preporučiti *biopsiju takvih l.č*, dok kod onih s visokim L/T i centralnim protokom biopsija nije nužna ako neki drugi podatak ne pobuđuje sumnju na metastatsku zahvaćenost.[43] Naravno da *citološka punkcija* aksilarnih l.č., kao jednostavna, sigurna i lako dostupna metoda ima šire indikacije nego biopsija, ali ima ograničenu senzitivnost, osobito ako nije vođena s pomoću UZ.

Sažeti prikaz doplerskih osobina pojedinih vrsta l.č. dan je na tablici 2.

Na kraju rasprave o dopleru l.č. može se zaključiti da, iako je pokazana zadovoljavajuća senz. i visoka spec. ove *neinvazivne* metode u otkrivanju malignosti, ona može biti samo pomoć u diferenciranju pojedinih uzroka povećanja l.č., dok je za konačnu dijagnozu u najvećem broju slučajeva ipak nužna punkcija ili biopsija l.č. Citološka punkcija uz UZ vođenje ostaje nezaobilazna metoda diferenciranja benignih od malignih l.č., a u nekim slučajevima specifičan doplerski nalaz može joj povećati senz. te modificirati plan dijagnostičkog i terapijskog postupka s pacijentom.

Tablica 2. *Sažeti prikaz doplerskih osobina pojedinih vrsta povećanih limfnih čvorova prema etiologiji*

Table 2. *Summary of Doppler characteristics of lymphadenopathy according to ethiology*

	RI	Hilarna vaskulatura Hilar blood vessels	Periferna vaskulatura Peripheral vessels	Intenzitet protoka Blood flow intensity
Normalni limfni čvorovi Normal lymph nodes	<0,7	0/+	0	+
Lymphadenitis chr.	<0,7	+/++	0	+/++
Lymphadenitis ac.	<0,6	++/+++	0/(+)	++
Tuberkulozni limfni čvorovi Tuberculous lymph nodes	<0,8 (var.)	+/++	0/+	+/++
Metastatski limfni čvorovi Metastatic lymph nodes	var.	0/+	+/++	+/++
Metastaze planocelularnog raka Squamous-cell cancer metastases	>0,8	0/+	+	+
Maligni limfomi Malignant lymphomas	var.	++/+++	+/++	++/+++

var. – varijabilno / variable

POPIS KRATICA:

B-mod = dvodimenzionalni ultrazvučni prikaz u sivoj skali
CD = obojeni dopler
CT = kompjutorizirana tomografija
EUZ = endoskopski ultrazvuk
gr.vrij. = granična vrijednost
k.ž. = krvne žile
l.č. = limfni čvor(ovi)
MR = magnetska rezonancija
senz., se = senzitivnost, osjetljivost metode
spec., sp = specifičnost metode
tbc = tuberkulozni, tuberkuloza
UZ = ultrazvuk, ultrazvučni
PD = power-doppler
PPV = pozitivna prediktivna vrijednost
NPV = negativna prediktivna vrijednost
MHz = megaherc, jedinica za frekvenciju
PSV = vršna sistolička brzina
EDV = enddijastolička brzina
CE-CT = CT s intravenskom primjenom kontrastnog sredstva *(contrast-enhanced CT)*
CE-CD = CD s intravenskom primjenom kontrastnog sredstva *(contrast-enhanced CD)*

LITERATURA

1. *Kau RJ, Alexiou C, Stimmer H, Arnold W*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2000; 62:199–203.
2. *Sako K, Pradier RN, Marchetta FC i sur*. Fallibility of palpation in the diagnosis of metastases to cervical nodes. Surg Gynecol Obstet 1964;118: 989–90.

3. *Di Martino E, Krombach GA, Nowak B i sur*. Am J Otolaryngol 2002;23: 143–9.
4. *Hajek PC, Salomonowitz E, Turk R i sur*. Lymph nodes of the neck: Evaluation with US. Radiology 1986;158:739–42.
5. *Rubaltelly L, Proto E, Salmase R, Bortoletto P, Candiani F, Cagol P*. Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings. Am J Roentgenol 1990;155:1241–4.
6. *Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E*. Ultrasonography of the neck. Radiol Clin North Am 1992;30:941.
7. *Steinkamp HJ, Hosten N, Langer R, Mathe F, Ehritt C, Felix R*. Sonographischer Malignitätsnachweiß. Fortschr Röntgenstr 1992;156:135–41.
8. *Vasallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE*. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. Radiology 1992;183:215–20.
9. *Vasallo P, Edel G, Roos N i sur*. In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes: A sonographic-pathology correlation. Invest Radiol 1993;28:698–705.
10. *Gritzmann N, Koischwitz D*. Ultrasound of the neck. J Otolaryngol 1993; 22:315–20.
11. *Delorme S*. Sonographie vergrößerter zervikaler Lymphknoten. Bildgebung 1993;60:267–72.
12. *Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY*. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. J Ultrasound Med 1994;13:87–90.
13. *Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R*. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. Br J Radiol 1995;68:266–70.
14. *Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C*. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. J Ultrasound Med 1996;15:241–6.
15. *Gritzmann N, Czembirek H, Hajek P, Turk R, Karnel F, Frühwald F*. Sonographie bei cervikalen Lymphknotenmetastasen. Radiologe 1987; 27:118–22.
16. *Dietrich CF, Liesen M, Buhl R i sur*. Detection of normal mediastinal lymph nodes by ultrasonography. Acta Radiol 1997;38:965–9.
17. *Steinkamp HJ, Heim T, Schubeus P, Schörner W, Felix R*. The magnetic resonance tomographic differential diagnosis between reactively enlarged lymph nodes and cervical lymph nodes metastases, Fortschr Röntgenstr 1992;157:406–13.
18. *Yonetsu K, Sumi M, Izumi M, Ohki M, Eida S, Nakamura T*. Contribution of Doppler sonography blood flow information to the diagnosis of metastatic cervical nodes in patients with head and neck cancer: assessment in relation to anatomic levels of the neck. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22:163–9.
19. *van den Brekel MWM, Castelijns JA, Snow GB*. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastases: how reliable is it? AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:696–700.
20. *Curtin HD, Ishwaran HD, Mancuso AA, Dalley RV, Caudry DJ, McNeil BJ*. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. Radiology 1998;207:123–30.
21. *Moehrle M, Blum A, Rassner G, Juenger M*. Lymph node metastases of cutaneous melanoma: diagnosis by B-mode and color Doppler sonography. J Am Acad Dermatol 1999;41:703–9.
22. *Ahuja A, Ying M, Ewans R, King W, Metreweli C*. The application of ultrasound criteria for malignancy in differentiation tuberculous cervical adenitis from metastatic nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol 1995;50: 391–5.
23. *Ahuja A, Ying M*. An overview of neck sonography. Invest Radiol 2002;37: 333–42.
24. *Steinkamp HJ, Rausch M, Mäurer J i sur*. Farbkodierte Duplexsonographie in der Differentialdiagnostik zervikaler Lymphknotenvergrößerungen. Fortschr Röntgenstr 1994;161:226–32.
25. *Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C*. Vascularity and gray scale sonographic features of normal cervical lymph nodes: variations with nodal size. Clin Radiol 2001;56:416–9.
26. *Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY*. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. J Ultrasound Med 2001; 20:987–95.
27. *Kruyt RH, van Putten WL, Levendag PC, de Boer MF, Oudkerk M*. Biopsy of nonpalpable cervical lymph nodes: selection criteria for ultrasound-guided biopsy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ultrasound Med Biol 1996;22:413–9.
28. *Maurer J, Willam C, Steinkamp HJ, Knollmann FD, Felix R*. Keratinization and necrosis. Morphologic aspects of lymphatic metastases in ultrasound. Invest Radiol 1996;31:545–9.
29. *Nazarian LN, Alexander AA, Kurtz AB, Capuzzi DM Jr, Rawool NM, Mastrangelo MJ*. Superficial melanoma metastases: appearances on gray-scale and color Doppler sonography. Am J Roentgenol 1998;170:459–63.
30. *Kessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif M*. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. J Clin Ultrasound 2003;31:21–5.
31. *Majer MC, Hees CF, Kölbel G, Schmiedel*. Small arteries in peripheral lymph nodes: a specific US sign of lymphomatous involvement. Radiology 1988;168:241–3.
32. *Giovagnorio F, Caiazzo R, Avitto A*. Evaluation of vascular patterns of cervical lymph nodes with power Doppler sonography. J Clin Ultrasound 1997;25:71–6.
33. *Giovagnorio F, Galluzzo M, Andreoli C, De CM, David V*. Color Doppler sonography in the evaluation of superficial lymphomatous lymph nodes. J Ultrasound Med 2002;21:403–8.
34. *Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E i sur*. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. Cancer 1999;85:2485–90.
35. *Brnić Z, Hebrang A*. Usefullness of Doppler waveform analysis in differential diagnosis of cervical lymphadenopathy. Eur Radiol 2003;13:175–80.
36. *Poyanli A, Genc FA, Sencer S, Yanar H, Kapran Y*. Cervical Castleman's disease: imaging findings. Eur Radiol 2000;10:1190–2.
37. *Tartaglione T, Summaria V, Medoro A, Brunetti D, Di Lella GM, Zacchi U*. Metastatic lymphadenopathy from ENT carcinoma: role of diagnostic imaging. Rays 2000;25: 429–46.
38. *Dershaw DD, Selland DG, Tan LK, Morris EA, Abramson AF, Liberman L*. Spiculated axillary adenopathy. Radiology 1996;201:439–42.
39. *Cady B*. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer (editorial). Cancer 1994;73:505–8.
40. *Verbanck J, Vandewiele I, De-Winter H, Tytgat J, Van-Aelst F, Tanghe W*. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. J Clin Ultrasound 1997;25:53–6.
41. *Pamilo M, Soiva M, Lavast EM*. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. J Ultrasound Med 1989;8:115–20.
42. *Lam WWM, Yang WT, Chan YL, Stewart IET, Metreweli C, King W*. Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m-sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. Eur J Nucl Med 1996;23:498–503.
43. *Yang WT, Chang J, Metreweli C*. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. Radiology 2000;21:568–73.
44. *Yang WT, Metreweli C*. Colour Doppler flow in normal axillary lymph nodes. Br J Radiol 1998;71:381–3.
45. *Feu J, Tressera F, Fabregas R, et al*. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. Radiology 1997;205:831–5.
46. *Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, McKinna JA, Sinnet HD*. Color Doppler signals from breast tumors. Radiology 1990;176:175–80.
47. *Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D*. Colour Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. Clin Radiol 1994;49:189–91.
48. *Choi MY, Lee JW, Jang KJ*. Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis. Am J Roentgenol 1995;165:981–4.
49. *Tschammler A, Beer M, Hahn D*. Differential diagnosis of lymphadenopathy: power Doppler vs color Doppler sonography. Eur Radiol 2002;12: 1794–9.
50. *Morton MJ, Charboneau JW, Banks PM*. Inguinal lymphadenopathy simulating a false aneurysm in color flow Doppler sonography. Am J Roentgenol 1988;151:115–6.
51. *Heneghan JP, Salem RR, Lange RC, Taylor KJ, Hammers LW*. Transrectal sonography in staging rectal carcinoma: the role of scale, color-flow, and Doppler imaging analysis.Am J Roentgenol 1997;169:1247–52.
52. *Schor AM, Shor SL*. Tumor angiogenesis. J Pathol 1983;141:385–413.
53. *Folkmann J*. Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 1985;43:175–200.
54. *Kuijpers D, Jaspers R*. Renal masses: differential diagnosis with pulsed Doppler US. Radiology 1989;170:59–60.
55. *Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D*. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. Eur Radiol 1996;6:473–80.
56. *Tschammler A, Ott G, Schang T, Seelbach-Goebel B, Schwager K, Hahn D*. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease – color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. Radiology 1998;208:117–23.
57. *Steinkamp HJ, Mueffelmann M, Bock JC, Thiel T, Kenzel P, Felix R*. Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour Doppler ultrasound. Br J Radiol 1998;71:828–33.
58. *Mountford RA, Atkinson P*. Doppler ultrasound examination of pathologically enlarged lymph nodes. Br J Radiol 1979;52:464–7.
59. *Tschammler A, Gunzer U, Reinhardt E i sur*. Dignitätsbeurteilung vergrößerter Lymphknoten durch qualitative und semiquantitative Auswertung der Lymphknotenperfusion mit der farbkodierten Duplexsonographie. Fortschr Röntgenstr 1991;154:414–8.
60. *Swischuk LE, Desai PB, John SD*. Exuberant blood flow in enlarged lymph nodes: findings on color flow Doppler. Pediatr Radiol 1992;22:419–21.
61. *Na DG, Lim HK, Byun HS, Kim HD, Ko YH, Baek JH*. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography. Am J Roentgenol 1997;168:1311–6.

62. *Wu CH, Chang YL, Hsu WC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ*. Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. Am J Roentgenol 1998;171: 503–9.
63. *Ahuja AT, Ying M, Ho SS, Metreweli C*. Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. Clin Radiol 2001; 56:197–201.
64. *Shirakawa T, Miyamoto Y, Yamagishi J, Fukuda K, Tada S*. Color/power Doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy: metastasis, malignant lymphoma, benign process. J Ultrasound Med 2001;20:525–32.
65. *Steinkamp HJ, Mayrer J, Cornehl M, Knobber D, Hettwer H, Felix R*. Recurrent cervical lymphadenopathy: differential diagnosis with color-duplex sonography. Eur Arch Otorhinolaryngol 1994;251:404–9.
66. *Ho SS, Ahuja AT, Kew J, Metreweli C*. Differentiation of lymphadenopathy in different forms of carcinoma with Doppler sonography. Clin Radiol 2000;55: 627–31.
67. *DiMartino E, Krombach GA, Nowak B i sur*. Color duplex sonography in post-therapeutic neck evaluation. Am J Otolaryngol 2002;23:153–9.
68. *Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C*. Power Doppler sonography of normal cervical lymph nodes. J Ultrasound Med 2000;19:511–7.
69. *Ying M, Ahuja A, Brook F*. Gray scale and power Doppler sonography of normal cervical lymph nodes: comparison between Chinese and white subjects. J Ultrasound Med 2002;21:59–65.
70. *Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C*. Vascularity and gray-scale sonographic features of normal cervical lymph nodes: variations with nodal size. Clin Radiol 2001;56:416–9.
71. *Steinkamp HJ, Teichgraber UK, Mueffelmann M, Hosten N, Kenzel P, Felix R*. Differential diagnosis of lymph node lesions. A semiquantitative approach with power Doppler sonography. Invest Radiol 1999;34:509–15.
72. *Tschammler A, Gunzer U, Reinhardt E i sur*. Dignitätsbeurteilung vergrösserter Lymphknoten durch qualitative und semiquantitative Auswertung der Lymphknotenperfusion mit der farbkodierten Duplexsonographie. Fortschr Roentgenstr 1991;154:414–8.
73. *Tschammler A, Heuser B, Ott G, Schmitt S, Hahn D*. Pathological angioarchitecture in lymph nodes: underlying hystopathological findings. Ultrasound Med Biol 2000;26:1089–97.
74. *Chikui T, Yuasa K, Maemura S, Kandra S*. Change of angiostructure and hemodynamics in lymph node metastases in rabbits. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod 2002;93:350–7.
75. *Ahuja A, Ying M, Ewans R, King W, Metreweli C*. The application of ultrasound criteria for malignancy in differentiation tuberculous cervical adenitis from metastatic nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol 1995;50: 391–5.
76. *Ho SS, Ahuja AT, Yeo W, Chan TC, Kew J, Metreweli C*. Longitudinal colour doppler study of superficial lymph nodes in non-Hodgkin's lymphoma patients on chemotherapy. Clin Radiol 2000;55:110–3.
77. *Ho SS, Metreweli C, Ahuja AT*. Does anybody know how we should measure Doppler parameters in lymph nodes? Clin Radiol 2001;56:124–6.
78. *Ying M, Ahuja A, Brook F*. Repeatability of power Doppler sonography of cervical lymph nodes. Ultrasound Med Biol 2002;28:737–44.
79. *Lencioni R, Pinto F, Armillotta N i sur*. Assessment of tumour vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of power-Doppler US and color-Doppler US. Radiology 1996;201:353–8.
80. *Ariji Y, Kimura Y, Hayashi N i sur*. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:303–7.
81. *Tschammler A, Beer M, Hahn D*. Differential diagnosis of lymphadenopathy: power Doppler vs color Doppler. Eur Radiol 2002;12:1794–9.
82. *Wang Q, Takashima S, Takayama F i sur*. Detection of occult metastatic lymph nodes in the neck with gray scale and power Doppler US. Acta Radiol 2001;42:312–9.
83. *Chikui T, Yonetsu K, Nakamura T*. Multivariate feature analysis of sonographic findings of metastatic cervical lymph nodes: contribution of blood flow features, revealed by power-Doppler sonography for predicting metastasis. Am J Neuroradiol 2000;21:561–7.
84. *Ahuja A, Ying M*. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? Ultrasound Med Biol 2003;29:353–9.
85. *Wu CH, Shih JC, Chang YL, Lee SY, Hsieh FY*. Two-dimensional and three-dimensional power-Doppler sonographic classification of vascular patterns in cervical lymphadenopathies. J Ultrasound Med 1998;17:459–64.
86. *Sakaguchi T, Yamashita Y, Katahira K i sur*. Differential diagnosis of small round cervical lymph nodes: comparison of power Doppler US with contrast-enhanced CT and pathologic results. Radiat Med 2001;19: 119–25.
87. *Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW*. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumours. Am J Roentgenol 2000;174:1279–84.
88. *Rickert D, Jecker P, Metzler V, Lehmann T, Ernst E, Westhofen M*. Color-coded duplex sonography of the cervical lymph nodes: improved differential diagnostic assessment after administration of the signal enhancer SH U 508A (Levovist). Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:453–8.

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 16. po redu tečaj održat će se s temom pod naslovom:

»Nespecifični simptomi u pedijatrijskoj dijagnostici«

Voditelji tečaja su prof. dr. sc. Ana Votava-Raić, prof. dr. sc. Branko Marinović i prof. dr. sc. Miroslav Dumić. Tečaj će se održati *3. i 4. prosinca 2004. godine*, a mjesto održavanja je *predavaonica Klinike za pedijatriju Šalata*.

Kotizacija iznosi 500,00 kn.

Klinička zapažanja
Clinical observations

OŠTEĆENJE GLAVNOG BRONHA UZROKOVANO ASPIRACIJOM TABLETE ŽELJEZNOG SULFATA

BRONCHIAL IMPAIRMENT OF MAIN BRONCHUS BY ASPIRATION OF FERROUS SULPHATE TABLET

MILJENKO RAOS, KORNELIJA KOVAČ, SLAVICA DODIG*

Deskriptori: Spojevi željeza – štetno djelovanje; Bronhi – patologija; Patološko suženje – izazvano kemijski; Bolesti bronha – izazvane kemijski, patologija; Inhalacija; Tablete

Sažetak. U radu je prikazano dvoje djece koja su aspirirala tabletu željeznog sulfata (Retafer). Aspiracija tablete željeza dovodi do nekroze sluznice dišnog puta, a uzrokovana je lokalnim otpuštanjem citotoksičnih oksidativnih radikala, što u konačnici uzrokuje teške stenoze i obliteraciju lumena bronha. Kod prvog djeteta od trenutka aspiracije tablete željeza prošlo je jedanaest mjeseci, a bronhoskopskom obradom ustanovljena je potpuna obliteracija lijevoga glavnog bronha, zbog čega je učinjena pulmektomija. Kod drugog djeteta od trenutka aspiracije tablete željeza prošlo je pet mjeseci, a bronhoskopski je ustanovljena teška stenoza desnoga glavnog bronha, što je uzrokovalo atelektazu desnoga plućnog krila. Primjenom antibiotika uz metilprednizolon peroralno te fizikalnu terapiju, nakon mjesec dana liječenja postigla se reventilacija desnog pluća. Nakon toga u više navrata provedena je laserska terapija uz balonsku dilataciju u Sveučilišnoj klinici u Grazu. Međutim ovim postupcima nije se uspjela održati prohodnost desnog bronha. U desni glavni bronh umetnuta je endobronhalna proteza – stent, čime je postignuta prozračnost desnog donjeg i srednjeg režnja, ali ne i desnoga gornjeg plućnog režnja. Zbog stvaranja granulacijskog tkiva na rubovima stenta ponavljana je laserska terapija i balonska dilatacija. Liječenje ovog djeteta traje godinu i pol dana i nastavlja se.

Descriptors: Ferrous compounds – adverse effects; Bronchi – pathology; Constriction, pathologic – chemically induced; Bronchial diseases – chemically induced, pathology; Inhalation; Tablets

Summary. The late occurrence of broncial impairment in two children who had aspirated ferrous sulphate tablet ih presented. Local release of cytotoxic oxidant radicals led up to tissue necrosis and consequently to bronchial stenosis and obliteration. Bronchoscopy in the first child confirmed total obliteration of the left main bronchus eleven months after aspiration of iron tablet, and pulmectomy had to be done. In the second child five months after aspiration of iron tablet bronchoscopy confirmed severe stenosis of the right main bronchus and atelectasis of the right lung lobe. Reventilation of right lung has been achieved one month after administration of antibiotics, metilprednisolon and physical therapy. The patient underwent laser therapy (few times) and baloon dilatation in the University Clinic in Graz, but it did not hold passability of the right bronchus. Reventilation of the right middle and lower lobe (but not upper lobe) has been achieved by insertion of endobronchial stent in the main right bronchus. Formation of granulomatous tissue at stent borders necessizated further laser therapy and baloon dilatation. Treatment of this child must be continued.

Liječ Vjesn 2004;126:194–196

Sideropenična anemija česta je u dobi brzog rasta djeteta (dojenačka dob, pubertet i adolescencija). 10–25% djece unutar prve godine života zbog anemije uzima preparate željeza.[1]

Aspiracija stranog tijela u traheobronhalno stablo najčešće se susreće u djece između prve i treće godine života. Izvješća o aspiraciji tablete željeza (fero sulfata) rijetka su. Ionizirani oblik željeza (fero ion) djeluje kaustično na sluznicu brohna, uzrokujući nepovratne promjene: nekroze, perforacije i stenoze zbog ožiljnog zaraštavanja dišnog puta.[2–4]

U radu prikazujemo dvoje djece koja su aspirirala tabletu željeznog sulfata (Retafer) te kasne posljedice aspiracije.

Prikaz bolesnika

Prvi bolesnik treće je muško dijete u obitelji. U dobi od 10 mjeseci prigodom hranjenja, kada je majka dala i tabletu Retafera, dojenče se zagrcnulo, kratkotrajno poplavjelo, nakon čega se javlja kašalj i piskanje u prsima. Istoga je dana hospitaliziran, a na radiogramu pluća nisu uočene patološke promjene. Dva dana nakon prijma u bolnicu, na rendgenskoj snimci pluća vidljiva je atelektaza lijevoga gornjeg plućnog režnja, uz hiperinflaciju desnog pluća. Nakon dva tjedna liječenja metilprednizolonom i salbutamolom, rendgenska snimka pluća bila je uredna. Dijete je potom u više navrata bolnički liječeno zbog laringitisa i piskanja u prsima.

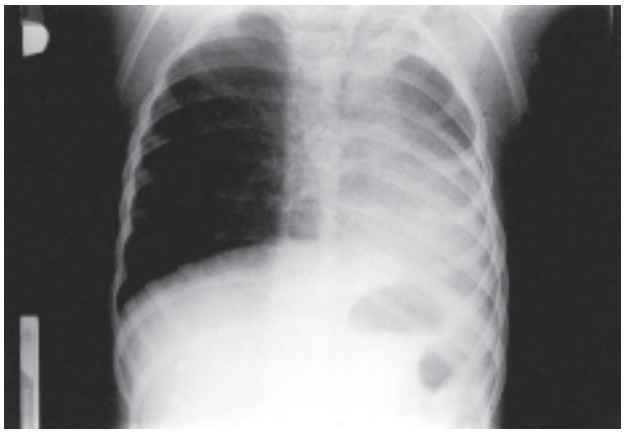
Na liječenje u našu ustanovu primljen je u dobi od 21 mjeseca (11 mjeseci nakon anamnestičkog podatka o aspiraciji tablete Retafera), zbog atelektaze lijevog pluća. Kod prijma afebrilan, blijed, blaže dispnoičan. Perkusijski hipersonoran plućni zvuk desno, lijevo oslabljen plućni zvuk, auskultacijski lijevo disanje nije čujno. Na radiogramu pluća vidljiva je potpuna atelektaza lijevog pluća uz hiperinflaciju desnog pluća te pomak medijastinalnih struktura ulijevo (slika 1). Traheobronhoskopski na oko 1 cm od djelišta bronha lijevi glavni bronh je potpuno obliteriran.

Dijete se premješta na kirurški odjel, gdje se nakon torakotomije utvrdi obliteracija većeg dijela lijevoga glavnog bronha i učini se pulmektomija.

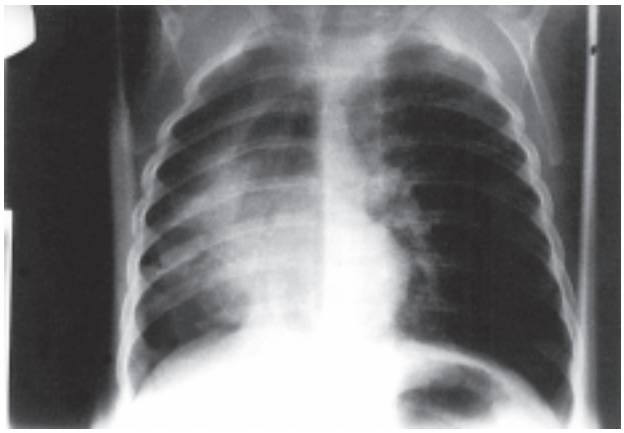
* **Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava djece i mladeži** (prim. mr. sc. Miljenko Raos, dr. med.; Kornelija Kovač, dr. med.; dr. sc. Slavica Dodig, dipl. ing. biokemije)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. M. Raos, Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava djece i mladeži, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb

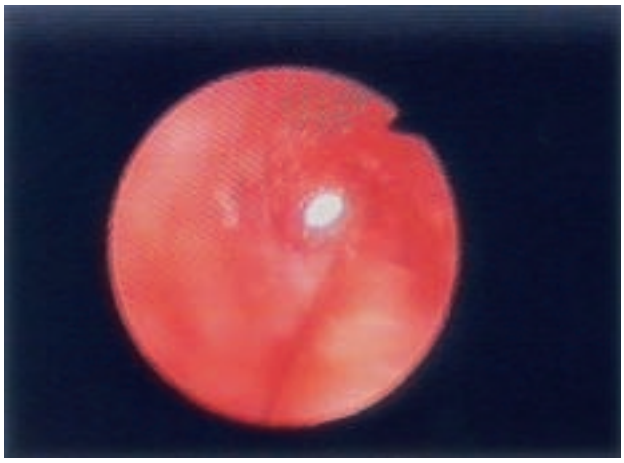
Primljeno 12. travnja 2001., prihvaćeno 8. travnja 2004.



Slika 1. *Atelektaza lijevog pluća, hiperinflacija desnog pluća*
Figure 1. *Atelectasis of the left lung, hyperinflation of the right lung*



Slika 2. *Atelektaza desnog pluća, hiperinflacija lijevog pluća*
Figure 2. *Atelectasis of the right lung, hyperinflation of the left lung*



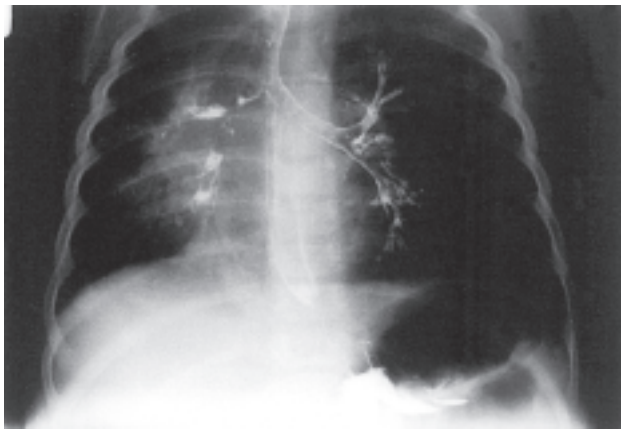
Slika 3. *Bronhoskopski izgled stenoze desnoga glavnog bronha*
Figure 3. *Bronchoscopy confirms stenosis of the right main bronchus*

Drugi je bolesnik drugo žensko dijete u obitelji. U dobi od devet mjeseci prigodom uzimanja tablete Retafera zagrcnula se, kratkotrajno izgubila dah, a nakon toga se javlja promukli kašalj. Istoga dana primljena u bolnicu i liječena je zbog laringitisa. Od tada stalno promuklo kašlje uz piskanje u prsima. U našu ustanovu primljena je u dobi od trinaest mjeseci (pet mjeseci nakon aspiracije) zbog atelektaze desnog pluća. Kod prijma promuklo kašlje, prekusijski desno oslabljen plućni zvuk, lijevo hipersonoran plućni zvuk, auskultacijski desno izrazito oslabljeno disanje.

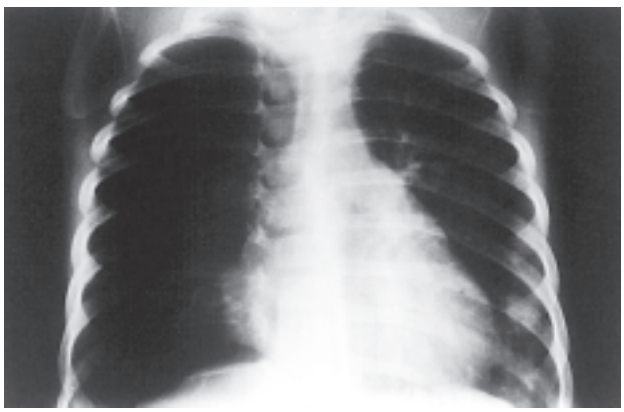
Na radiogramu pluća vidljiva je atelektaza desnog pluća uz hiperinflaciju lijevog pluća te pomak medijastinalnih struktura udesno (slika 2). Traheobronhoskopski desni glavni bronh na svom početnom dijelu izrazito sužen na veličinu male rupice kroz koju navire gusti bjelkasti sadržaj (slika 3. detalj videozapisa).

Na učinjenom bronhogramu vidljiva je stenoza desnoga glavnog bronha (slika 4). Iz aspirata bronha izolirana je čista kultura Pseudomonas aeruginosa, osjetljivog na gentamicin. Liječenje se provodi gentamicinom, uz metilprednizolon 2 mg/kg u početnoj dozi uz postupno snižavanje doze do ukinuća nakon četiri tjedna te odgovarajuće postupke fizikalne medicine. Nakon mjesec dana postiže se potpuna reventilacija desnog pluća (slika 5).

Dijete se nakon toga upućuje u Sveučilišnu kliniku u Grazu, gdje je u više navrata provedena laserska terapija i balonska dilatacija, međutim, na ovaj se način nije uspjela održati prohodnost desnoga glavnog bronha. Nakon neuspjele laserske terapije u desni glavni bronh umetnuta je endobronhalna proteza – stent, čime je postignuta dobra prozračnost desnog donjeg i srednjega plućnog režnja, ali ne i desnoga gornjeg plućnog režnja (slika 6).



Slika 4. *Bronhografski prikaz stenoze desnoga glavnog bronha*
Figure 4. *Bronchogram shows stenosis of the right main bronchus*



Slika 5. *Reventilacija desnoga plućnog krila nakon provedene medikamentne terapije*
Figure 5. *Reventilation of the right lung lobe after drug administration*



Slika 6. *Endobronhalna proteza – stent u desnome glavnom bronhu, atelektaza desnoga gornjeg plućnog režnja*
Figure 6. *Endobronchial stent in the right main bronchus, atelectasis of the right upper lung lobe*

Zbog stvaranja granulacijskog tkiva na rubovima stenta u više navrata ponavljana je laserska terapija i balonska dilatacija.

Liječenje ovog djeteta traje godinu i pol dana i nastavlja se.

Rasprava

Aspiracija tablete željeza dovodi do nekroze sluznice dišnog puta, koja je uzrokovana lokalnim optuštanjem citotoksičnih oksidativnih radikala. Željezo u ioniziranom obliku uzrokuje također kod trovanja teška i nepovratna oštećenja sluznice probavnog sustava, kao što su nekroza, perforacije i stenoze.[5–7] U dišnom putu željezo se oslobađa na malom dijelu sluznice gdje se tableta prilijepi. Kaustični učinak na sluznicu uzrokuje fero ion, koji kao snažan reducent oslobađa monovalentni elektron i prelazi u feri ion. Monovalentni elektron uzrokuje otpuštanje hidroksilnoga slobodnog radikala, koji u prisutnosti kisika razgrađuje lipidne membrane, nukleinske kiseline i proteine.[8] Bez obzira na brzinu i vrijeme vađenja tablete željeza nakon aspiracije, nekroza sluznice napreduje. Transmuralno širenje bronhalne nekroze zahvaća sve strukture pa i hrskavicu i krvne žile, što može dovesti do teškog krvarenja i smrti. Nekrotično je tkivo obojeno zlatnosmeđim pigmentom koji pokazuje pozitivnu reakciju na željezo.[9] Kirks smatra da je bronhoskopija obvezatna ako postoji anamnestički podatak o aspiraciji stranog tijela, pa i u slučaju kada je rendgenska slika pluća uredna.[10]

Na mjestu gdje je tableta željeza bila u dodiru sa sluznicom razvija se granulacijsko tkivo i nakon više tjedana fibrozna stenoza, odnosno potpuna obliteracija bronha. Slobodno željezo koje se oslobađa iz tablete uzrokuje upalu i postupnu fibrozu, ali bi proces trebao prestati kada željezo ingestiraju makrofazi i prevedu ga u endogeni oblik, npr. feritin i hemosiderin.[11]

Histološki pregled nekrotičnog tkiva uzrokovanog aspiracijom tablete željeza pokazuje uništen bronhalni epitel, kao i submukozno vezivno tkivo, obojeno zlatnosmeđim pigmentom koji pokazuje snažnu reakciju na feri željezo. Željezo je precipitirano na elastične niti i bronhalne epitelne stanice uključujući i cilije te duž epitelne i kapilarne endotelne bazalne membrane. Uz to granulacijsko tkivo sadržava mnogo makrofaga ispunjenih hemosiderinom, uz skvamoznu metaplaziju epitela.[12] Prisutnost depozita željeza u bioptičkom uzorku daje diferencijalnodijagnostičku mogućnost plućne hemoragije s infarktom ili bez njega, Goodpastureova sindroma ili idiopatske plućne hemosideroze. U tim slučajevima hemosiderin je nakupljen u alveolarnim makrofazima, a manje u intersticiju. Depoziti željeza mogu se rjeđe vidjeti u hemokromatozi, ali depoziti su tada intracelularni i nema oštećenja tkiva.[12] Aspiracija tablete željeza dovodi do oštećenja stijenke bronha, s razvojem teške fibroze i stenoze bronha te moguće erozije većih krvnih žila uz masivna plućna krvarenja, što iziskuje u većini slučajeva lobektomiju pa i pulmektomiju. Kod blažih stenoza provodi se bužiranje i balonska dilatacija, kod težih stenoza s malacijom bronhalne stijenke u obzir dolazi ugradnja proteze – stenta u stenotična mjesta.

Kod našeg prvog bolesnika prošlo je jedanaest mjeseci od aspiracije tablete željeza. Anamnestički i radiološki nalaz upućivali su na očitu aspiraciju. U tih jedanaest mjeseci razvila se obliteracija lijevoga glavnog bronha na velikom dijelu, što je dovelo do atelektaze lijevog pluća, a što je u konačnici rezultiralo pulmektomijom.

Kod drugog djeteta prošlo je pet mjeseci od jasnog anamnestičkog podatka o aspiraciji tablete željeza. Posljedično razvila se teška stenoza desnoga glavnog bronha. Primjenom antibiotika, metilprednizolona peroralno uz odgovarajuću fizikalnu terapiju nakon mjesec dana došlo je do reventilacije desnog pluća zahvaćenog atelektazom. Dijete je potom upućeno u Sveučilišnu kliniku u Grazu, gdje je u više navrata provedena laserska terapija, međutim na ovaj se način nije uspjela održati prohodnost desnog bronha. Nakon toga u desni glavni bronh umetnuta je endobronhalna proteza – stent, čime je postignuta dobra prozračnost desnog donjeg i srednjega plućnog režnja, ali ne i desnoga gornjeg plućnog režnja. Zbog stvaranja granulacijskog tkiva na rubovima stenta ponavljana je laserska terapija i balonska dilatacija. Liječenje ovog djeteta je zahtjevno, dugotrajno – višegodišnje.

Za liječenje anemija kod dojenčadi i male djece do navršene treće godine života isključivo se rabi pripravak željeza u obliku kapi ili sirupa. U naputku proizvođača zabranjuje se tabletni oblik željeza za dojenčad i djecu do navršene treće godine života.

LITERATURA

1. *Oski FA*. Iron deficiency in infancy and childhood. NEJM 1993;329:190–3.
2. *Maček V, Šorli J, Eržen J, Klančar J*. Kaustične poškodbe bronhijev zaradi aspiracije tablete železovoga sulfata (Retafer). Slov Pediatr 1994;1: 10–3.
3. *Rohmann BF, Boeckman CR*. Foreign bodies in the larynx and tracheobronchial tree in children: a review of 225 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 1980:89:434–6.
4. *Blazer S, Naveh Y, Friedman A*. Foreign body in the airway. A J D C 1980;1134:68–71.
5. *Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE*. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? J Lab Clin med 1992;119:598–620.
6. *Marx JJM, van Asbeck BS*. Use of iron chelators in preventing hydroxyl radical damage: adult respiratory dystress syndrome as an experimental model for the pathophysiology ad treatment of oxygen-radical-mediated tissue damage. Acta Haematol 1996;95:49–62.
7. *Reynolds J*. The extra pharmacopeia. Martindale, London: The Pharmaceutical Press 1993;974.
8. *Évrard C, Coffin O, Kalađi C, Brun, J, Bernard Y, Doumert J*. Hemoptyse massive dix jours apres extraction bronchique d'un comprime de sulfate ferreux inhale accidentellement. Ann Chir: Chir thorac cardiovasc 1991;45:726–28.
9. *Babatasi G, Massetti M, Galateau F, Mosquet B, Khayat A, Evrard C*. Bronchial necrosis induced by inhalation of an iron tablet. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1397–99.
10. *Kirks DA*. Practical pediatric imaging: diagnostic radiology in infants and children. Boston: Little, Brown 1984:518–21.
11. *Tarkka M, Antilla S, Sutinen S*. Bronchial stenosis after aspiration of an iron tablet, Chest 1988;93:439–41.
12. *Godden DJ, Kerr KM, Watt SJ, Legge JS*. Iron lung: bronchoscopic and pathological consequences of aspiration of ferrous sulphate. Thorax 1991; 46:142–43.
13. *Ahel V, Palčevski G, Rožmanić V, Čače N*. Mjesto i uloga balonske dilatacije u stenozi bronha dječje dobi. Paediatric Croat 1995;32:221–4.

NEALKOHOLNI STEATOHEPATITIS U DJECE

NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN CHILDREN

SANDRA ČUBELIĆ, ZRINJKA MIŠAK, SLAVKO GAŠPAROV, SANJA KOLAČEK*

Deskriptori: Masna jetra – etiologija, dijagnostika, liječenje; Hepatitis – etiologija, dijagnostika, liječenje

Sažetak. Nealkoholni steatohepatitis (NASH) bolest je ne samo odraslih nego i djece. Dijagnoza se postavlja u pretilih s povišenim aminotransferazama, odgovarajućim ultrazvučnim i tipičnim nalazom perkutane biopsije jetre (nakupljanje masti u hepatocitima, različiti stupnjevi upale s fibrozom ili bez nje) te nakon što su isključeni ostali uzroci steatoze. Važno je što ranije dijagnosticirati NASH i započeti liječenje te tako spriječiti ireverzibilno oštećenje jetre. Terapija se u prvom redu sastoji od smanjenja tjelesne mase niskokaloričnom prehranom i vježbanjem. Ursodeoksikolna kiselina rabi se kao dodatna terapija uglavnom u odraslih, a vitamin E i u djece. U ovom radu prikazano je 5 bolesnika (2 djevojčice, 3 dječaka; dob 11–15 godina) kod kojih je postavljena dijagnoza NASH-a. Svi su bili adipozni, s povišenim transaminazama, ultrazvučnim i patohistološkim nalazima koji odgovaraju dijagnozi NASH-a. Dijetna terapija dovela je u svih do smanjenja BMI-a, regresije subjektivnih simptoma i smanjenja vrijednosti transaminaza (u 2 bolesnika i do normalizacije nalaza).

Descriptors: Fatty liver – etiology, diagnosis, therapy; Hepatitis – etiology, diagnosis, therapy

Summary. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) occurs not only in adults but also in children. NASH is diagnosed in obese children with increased aminotranspherases, characteristic ultrasonography and typical percutneous liver biopsy (fat vacuoles in hepatocytes, different stages of inflammation with or without liver fibrosis) when other possible causes of steatosis are excluded. It is important to diagnose NASH and start the treatment as early as possible in order to prevent irreversible liver damage. The first line therapy consists of reduction of body weight by low-calorie diet and exercising. Ursodeoxycholic acid has been used as adjuvant therapy mainly in adults, and vitamin E also in children. We presented 5 cases with NASH (2 girls, 3 boys; age 11–15 years). All were obese and had increased transaminases, and ultrasonography and liver biopsy typical for NASH. With low-calorie diet in all our patients BMI declined, symptoms vanished and transaminases decreased (in two patients transaminases normalized).

Liječ Vjesn 2004;126:197–200

Nealkoholni steatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) naziv je za masnu infiltraciju i upalnu promjenu jetre, s fibrozom ili bez nje. Uz to nalaze se i povišene transaminaze, prekomjerna tjelesna masa te često, ali ne kao uvjet, hiperlipidemija i šećerna bolest tipa II. Iako se najprije smatralo da je NASH benigna bolest, danas se zna da može progredirati u cirozu jetre.[1,2] Premda se ovaj pojam prvi put u odraslih spominje 1980.,[3] kao kliničko-patološki sindrom opisan je već i ranije.[4] U djece u koje se još uvijek puno rjeđe dijagnosticira nego u odraslih, prvi slučaj NASH-a opisan je samo nekoliko godina kasnije.[5] U Hrvatskoj dosada nema objavljenih radova o temi NASH-a u djece.

Klinička slika i simptomi NASH-a u djece, kao i u odraslih, obično su nespecifični. Više od 70% bolesnika je asimptomatsko.[6] Ako se radi o djeci, najčešće su adipozna, mogu osjećati slabost, napuhnutost trbuha ili imati bol u trbuhu ispod desnoga rebrenog luka. Laboratorisjki nalazi pokazuju povišene vrijednosti transaminaza (AST/ALT<1, to jest ALT je jače povišen od AST-a, osim u izrazito teškim slučajevima kad AST postaje veći od ALT-a), povišenu vrijednost lipida (više triglicerida od kolesterola) te često povišenu vrijednost glukoze u krvi.[7,8] Iako laboratorijski nalazi mogu upućivati na NASH, oni nisu dovoljni za postavljanje konačen dijagnoze. Ultrazvučnom pretragom vidi se hiperehogena jetra koja je često povećana i prominira ispod desnoga rebrenog luka. Budući da do masne infiltracije mogu dovesti i brojne druge jetrene bolesti, prije postavljanja dijagnoze NASH-a potrebno je isključiti infektivne, metaboličke i autoimune bolesti jetre, oštećenja jetre lijekovima i alkoholom te sekundarna oštećenja u sklopu drugih kroničnih bolesti.[8] Sljedeći je korak u dijagnostičkom algoritmu perkutana biopsija jetre. U NASH-u oštećenje jetrenog parenhima može biti u rasponu od nakupljanja masnih vakuola u jetrenim stanicama, praćenih u sljedećem stupnju infiltracijom limfocitima, sve do fibroze i ciroze jetre. Tek na temelju takvog nalaza perkutane biopsije jetre, uz karakteristične laboratorijske (hiperlipidemija i hiperglikemija nisu uvjet za postavljanje dijagnoze) i ultrazvučne nalaze, potvrđuje se dijagnoza NASH-a.[9]

Na temelju navedenih kriterija u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb postavljena je dijagnoza NASH-a u petero djece, koju ćemo prikazati u ovom radu.

Prikaz bolesnika

U razdoblju od 2000. do 2002. godine u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb liječeno je ukupno petero djece s dijagnozom NASH-a. Radi se o dvije djevojčice i tri dječaka, u dobi od 11 do 15 godina, koji su upućeni u našu ustanovu zbog boli u trbuhu pod desnim rebrenim lukom. Kod dolaska svi su bili pretili, s relativnom tjelesnom masom višom od 120% (od 122 do 144%), a vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. body mass index, BMI) bile su u rasponu od 22,05 do 29,87 kg/m^2. Dijagnostičkom obradom nađene su u svih povišene vrijednosti transaminaza (ALT u rasponu od 82 do 375 U/I AST u rasponu od 52 do 113 U/I), kao što je to pokazano na tablici 1. Na ultrazvučnom pregledu jetre u svih pet bolesnika jetra je bila povećana i hiperehogena. Nalaz biopsije jetre pokazao je u svih masnu infiltraciju, kod jednog bolesnika limfocitnu infiltraciju te kod tri bolesnika i fibrozu (slika 1). Svi naši bolesnici imali su kod postavljanja dijagnoze i povišene vrijednosti

* **Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb** (Sandra Čubelić, dr. med.; mr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med.; prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.), **Odjel za kliničku patologiju i citologiju, Klinička bolnica »Merkur«, Zagreb** (mr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.)

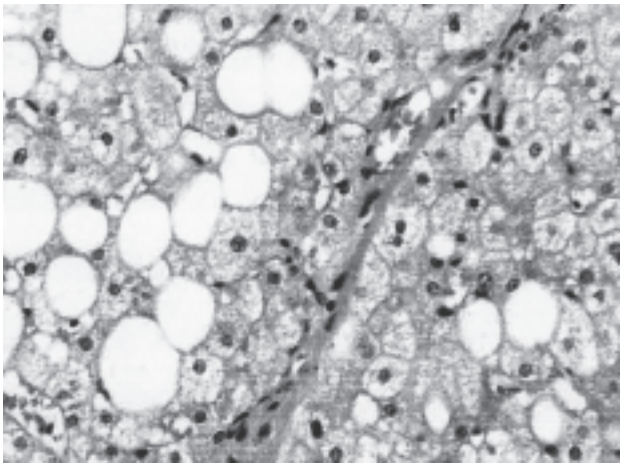
Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Z. Mišak, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Primljeno 25. lipnja 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

Tablica 1. *Osnovni klinički i laboratorijski nalazi naših bolesnika s NASH-om prije i nakon najmanje 6 mjeseci terapije*
Table 1. *Main clinical and laboratory findings in our patients with NASH before and after at least 6 months of therapy*

Spol/Gender	Bolesnik I. Patient I muško/male		Bolesnik II. Patient II muško/male		Bolesnik III. Patient III žensko/female		Bolesnik IV. Patient IV žensko/female		Bolesnik V. Patient V muško/male	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Dob (godine)/Age (years)	11	11,5	15	16	13	13,5	11	12	14,5	15,5
Tjelesna masa (kg)/Body mass	52,3	49	89,4	81,4	64,2	62	54,5	53	72	71,3
Tjelesna visina (cm)/Body height	154	155	173	182	156	158	154	155,5	165	169,5
BMI (kg/m^2)	22,05	20,39	29,87	24,57	26,38	24,81	22,98	21,92	26,45	24,8
Relativna tjelesna masa Relative body weight	122%	111%	144%	103%	143%	132%	127%	119%	136%	125%
AST (U/I)	91	36	90	18	113	44	52	43	86	30
ALT (U/I)	132	51	200	23	375	78	82	61	167	40
Triglyceridi (g/I)/Triglycerides	2,18	1,78	2,65	1,1	2	–	2,52	1,55	3,81	–
Kolesterol (mmol/l)/Cholesterol	5,6	4,73	5,03	4,5	6,52	–	4,47	4,95	5,2	–
Hepatomegalija/Hepatomegaly	da/yes	da/yes	da/yes	ne/no	da/yes	ne/no	da/yes	ne/no	da/yes	ne/no

Legenda/Legend:
A – prije terapije/Before therapy; B – nakon terapije/After therapy



Slika 1. *Patohistološki nalaz bioptata jetre: masne vakuole i premosne fibroze (trikromska metoda, Mallory, povećanje ×400)*
Figure 1. *Pathohistologic finding of liver biopsy: fat vacuoles and bridging fibrosis (trichrom method, Mallory, magnification ×400)*

triglicerida, a dva bolesnika i povišeni ukupni kolesterol. Nakon postavljanja dijagnoze, započeto je liječenje redukcijskom prehranom i ubrzo nakon toga naši su bolesnici prestali osjećati subjektivne tegobe. Tijekom praćenja koje je trajalo od 6 mjeseci do 2 godine svi su bolesnici smanjili tjelesnu masu (relativna tjelesna masa smanjena je 6 do 41%), što je uz prirast na visini u svih petero dovelo do smanjenja indeksa tjelesne mase. Istodobno je došlo i do sniženja vrijednosti transaminaza, a u dvoje bolesnika i do potpune normalizacije (kontrolne vrijednosti ALT-a bile su u rasponu od 23 do 78 U/I, a AST-a od 18 do 44 U/I). Vrijednosti parametara potrebnih za postavljanje dijagnoze te vrijednosti tih istih parametra nakon provedene terapije prikazane su na tablici 1.

Rasprava

Nealkoholni steatohepatitis, NASH, samo je jedan od entiteta unutar spektra oštećenja jetre koje obuhvaća nealkoholna bolest masne jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). NAFLD je naziv za kliničko-patološki sindrom koji obuhvaća promjene jetre od jednostavne steatoze bez prisutne upale (nealkoholna masna jetra, engl. non-alcoholic fatty liver, NAFL) do steatohepatitisa (NASH) te rezultirajuće ciroze.[10–12] Histološke značajke NASH-a su steatoza, balonska degeneracija, upala i fibroza jetre različitog stupnja.[11]

Smatra se, na temelju radioloških i obdukcijskih nalaza, da 20 do 30% odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama i ostalim zapadnim zemljama ima prekomjerno nakupljanje masti u jetri. Stoga se pretpostavlja da bi oko 10% ovih osoba, ili 2 do 3% ukupne populacije odraslih, zadovoljilo sadašnje dijagnostičke kriterije NASH-a[13]

Iako se još uvijek puno češće dijagnosticira u odraslih, NASH se javlja i u dječjoj dobi.[10,12]

U pedijatrijskoj populaciji NASH se najčešće javlja u pubertetu, ali su u literaturi opisani i mlađi pacijenti (najmlađi je imao 4 godine).[1] Naš najmlađi bolesnik imao je 11, a najstariji 15 godina. Glavni rizični čimbenici za nastanak bolesti jesu prekomjerna tjelesna masa, dijabetes melitus tipa II, sindrom inzulinske rezistencije te prehrana bogata mastima i ugljikohidratima, nagli gubitak tjelesne mase i hipertrigliceridemija. Budući da je u razvijenom svijetu sve više pretilih u svim dobnim skupinama, pa tako i u pedijatrijskoj, može se pretpostaviti da bi i incidencija NASH-a mogla još rasti.[12,14–16] U Italiji je provedena studija probira na ukupno 195-ero pretile djece i nađeno je da je 55% te djece imalo masnu infiltraciju jetre na ultrazvučnom pregledu, 20% od ukupnog broja imalo je povišene transaminaze, a 15% imalo je obje te značajke, što upućuje na moguću učestalost NAFLD-a u toj populaciji.[17]

Iako u odraslih postoje brojne studije o NASH-u, u djece su one malobrojne i prikazuju uglavnom samo male skupine bolesnika. Dosada najveću skupinu djece s dijagnozom NASH-a (ukupno 36) prikazali su M. Rashid i E. A. Roberts te Baldridge sa suradnicima (ukupno 14-ero djece).[1,5] Svi naši bolesnici, kao i bolesnici u navedenim studijama, bili su pretili, imali su povišene vrijednosti transaminaza, tipičan nalaz ultrazvuka i biopsije jetre. Patogeneza NASH-a još nije do kraja jasna, ali prihvatljivo objašnjenje daje teorija »dvostrukog udara«. Prvi je udar odlaganje masti u jetrene stanice zbog prekomjernog kalorijskog unosa, šećerne bolesti tipa II. i periferne inzulinske rezistencije (izostaje normalna inzulinska supresija lipolize i povećane su cirkulirajuće masne kiseline). Te promjene dovode do oksidativnog stresa (zbog povećane beta-oksidacije u mitohondrijima i povećane oksidacije u peroksisomima), čime se stvaraju slobodni radikali kisika i započinje tzv. drugi udar. Slobodni radikali kisika oštećuju lipide stanične stijenke uzrokujući njihovu peroksidaciju te dovode do oštećenja stanične DNK i bjelančevina. Reakcija na oksidativni stres je oslobađanje brojnih citokina (TNF-alfa, TGF-beta, IL-8 i

IL-10) koji uzrokuju upalu i fibrozu jetrenih stanica, odnosno stanje poznato kao steatohepatitis.[8,9,18] Čini se i da genska predispozicija ima ulogu u razvoju i progresiji NASH-a. Naime, iako su pretilost i šećerna bolest nesumnjivo povezani s NAFLD-om, nemaju svi pretili bolesnici, niti oni sa šećernom bolešću progresivni NASH, niti su svi s NASH-om pretili ili imaju šećernu bolest.[19] Osim toga, ispitivanje Wilnnera i suradnika pokazalo je da 18% bolesnika s NASH-om ima u obitelji nekog slično bolesnog.[20] Svi naši bolesnici imali su negativnu obiteljsku anamnezu.

Neliječena bolest, prema studijama provedenim u odraslih bolesnika, unutar 5 do 10 godina dovodi do fibroze ili ciroze u 10–43% bolesnika te do smrti od jetrene bolesti u do 10% bolesnika.[12,22] Stanje ostaje nepromijenjeno u 53%, a do spontanog poboljšanja dolazi u 4% bolesnika.[21]

Pretpostavlja se da bi kriptogena ciroza u određenog broja odraslih bolesnika mogla biti nastavak NASH-a započetog i nedijagnosticiranog, pa time i neliječenog u dječjoj dobi.[1,8,21,23] Stoga je dijagnozu NASH-a važno postaviti što ranije jer se može liječiti, dok neliječena u svojoj konačnici može uzrokovati ireverzibilno oštećenje jetrenog parenhima – cirozu jetre.[24] Čini se da bolesnici sa samo jetrenom steatozom (NAFL) imaju povoljni klinički tijek s minimalnim rizikom se progresije bolesti, za razliku od onih s NASH-om gdje je bolest progresivna i može dovesti do ciroze.[8,11,25] Najjači prediktori fibroze jesu pretilost i/ili tip II. šećerne bolesti. Na lošiju prognozu (jači stupanj oštećenja u patohistološkom smislu) utječu pridružene bolesti (abetalipoptroteinemija, parcijalna lipodistrofija, divertikuloza tankog crijeva s bakterijskim prerastanjem), toksini iz okoliša, totalna parenteralna prehrana, neki kirurški postupci (opsežne resekcije tankog crijeva, jejunoilealne premosnice…) te oštećenja zbog uzimanja određenih lijekova (kortikosteroidi, sintetski, estrogeni, amiodaron i drugi).[8] Naši bolesnici nisu imali ni jednu od nabrojenih pridruženih bolesti, a troje je kod postavljanja dijagnoze već imalo fibrozu, što u slučaju neliječenja nije prognostički dobar znak. Liječenje NASH-a sastoji se od redukcije tjelesne mase niskokaloričnom prehranom i aerobnim vježbanjem. U nekoliko pedijatrijskih studija, a i u naših bolesnika, pokazano je da već umjereno smanjivanje tjelesne mase (oko 10%) dovodi do pada vrijednosti transaminaza, smanjenja lipida u krvi te do normalizacije ultrazvučnog prikaza jetre.[1,26,27] Međutim, nije poznato prati li smanjenje transaminaza i poboljšanje ultrazvučnog nalaza i histološki oporavak, budući da se biopsije jetre obično ne ponavljaju serijski.[1] Važno je napomenuti da nije preporučljivo prenaglo i pretjerano mršavljenje jer bi to povećalo dotok slobodnih masnih kiselina u jetru i uzrokovalo peroksidaciju lipida, to jest dovelo bi upravo do onoga što se nastoji spriječiti. Bolesnici koji imaju šećernu bolest tipa II. i/ili hiperlipidemiju, uz redukciju tjelesne mase moraju liječiti i te prateće bolesti.[8,11]

Ako sama redukcijska prehrana nema zadovoljavajući terapijski učinak, provodi se i medikamentna terapija, iako još ne postoje čvrste smjernice oko toga koji lijek i u kojoj dozi treba primjenjivati.[11,28,29] Potencijalno učinkovita farmakološka terapija NASH-a koja se ispituje u studijama i na odraslima i na djeci može se podijeliti u tri skupine: 1. antioksidansi (vitamin E), 2. hepatoprotektivni lijekovi (ursodeoksikolna kiselina) i 3. lijekovi koji se daju kod inzulinske rezistencije (oralni hipoklikemici kao metformin i tiazolidinedioni).[8,9,11,30–32]

Ispitivanja s ursodeoksikolnom kiselinom u početku su davala obećavajuće rezultate,[33,34] međutim novija randomizirana studija nije uspjela pokazati veću učinikovitost ursodeoksikolne kiseline u liječenju NASH-a od placeba.[35] Ispitivan je i betain, prirodni metabolit kolina, koji podiže razinu S-adenozimetionina za koji se pretpostavlja da ima ulogu u smanjivanju jetrene steatoze. Provedena pilotska studija pokazala je da se betain dobro podnosi i da dovodi do biokemijskog i histološkog poboljšanja u bolesnika s NASH-om, ali potrebna su daljnja, već randomizirana istraživanja.[30] Studija u odraslih kojom je ispitivana terapija NASH-a vitaminom E i C pokazala je učinkovitost tih lijekova u poboljšanju fibroze, ali bez promjena vrijednosti ALT-a.[36] Postoji, međutim, manja studija u djece oboljele od NASH-a liječene vitaminom E koja je pokazala statistički značajno poboljšanje nalaza transaminaza nakon provedene terapije.[29] U dječjoj dobi ostali navedeni lijekovi još nisu naišli na širu primjenu, jer većina djece s NASH-om dobro reagira na dijetalnu terapiju. No, problem je ponekad nepridržavanje preporučene prehrane, to jest nesuradljivost, »non-compliance«.[1,37] Naši su se bolesnici pridržavali preporučene redukcijske dijete, koja je u svih dovela do smanjenja vrijednosti transaminaza, a u dvoje i do normalizacije nalaza. Potrebno je njihovo daljnje praćenje, uz kontrolu i održavanje tjelesne mase u normalnim rasponima te kontrolu transaminaza i ultrazvuka jetre. Ako kod bolesnika ne dođe do normalizacije transaminaza, bit će potrebno razmotriti uvođenje i medikamentne terapije.

Zaključno, nealkoholni steatohepatitis bolest je i pedijatrijske populacije. Stoga treba pomišljati na NASH u diferencijalnoj dijagnozi povišenih transaminaza i pretile djete te je histološki i dokazati. Pravodobnim liječenjem vjerojatno se može spriječiti nastajanje ireverzibilnog oštećenja – ciroze jetre u odrasloj dobi, no za konačni zaključak nužna su dodatna istraživanja.

LITERATURA

1. *Rashid M, Robert EA.* Nonalcoholic steatohepatitis in children, J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:48–53.
2. *Reid AE.* Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2001;121(3): 710–23.
3. *Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc 1980;55:434–8.
4. *Adler M, Schaffner F.* Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med 1979;67:811–6.
5. *Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL.* Steatohepatitis in obese children: A cause of chronic liver dysfunction. Am J Gastroenterol 1983; 78:374–7.
6. *Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Lindor K i sur*. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. Semin Liv Dis 2001;1217–26.
7. *James OFW.* Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. U: Leuschner U, James OFW, Dancygier H, ur. Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwe Academic Publishers; 2001, str. 34–40.
8. *McCullough AJ.* Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2002;34(3):255–62.
9. *Brunt EM.* Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis 2001;21:3–16.
10. *Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM*. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Hum Pathol 2004;35(2):196–9.
11. *Liangpunsakul S, Chalasani N*. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2003;6(6):455–63.
12. *Roberts EA*. Nonalcoholic steatohepatitis in children. Curr Gastroenterol Rep 2003 Jun;5(3):253–9.
13. *Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH*. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003;37(5): 1202–19.
14. *Glegal KM*. Trends in body weight and overweight in the U.S. population. Nutr Rev 1996;54:S97–100.
15. *Gortmaker S, Dietz W, Sobol A, Wehler C*. Increasing pediatric obesity in the United States. Am J Dis Child 1987; 141:535–40.
16. *Strauss RS, Pollack HA*. Epidemic increase in childhood overweight, 1986–1998. JAMA 2001;286:2845–8.
17. *Bergomi A, Lughetti L, Corciulo N i sur*. Italian multicenter study on liver damage in pediatric obesity (abstract). Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22Suppl 4:S22.
18. *Day C, James O*. Steatohepatitis: a tale of two »hits«? Gastroenterology 1998;114:842–5.
19. *Day CP, Daly AK*. The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. U: Leuschner U, James OFW, Dancygier H, ur. Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwe Academic Publishers; 2001, str. 43–54.
20. *Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA*. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. Am J Gastroenterol 2001; 96(10):2957–61.

21. *McCulloguh AJ.* Nonalcoholic liver disease: natural history. U: Leuschner U, James OF, W, Dancygier H, ur. Statohepatitis (NASH and ash). Dordrecht: Kluwe Academic Publishers; 2001, str. 11–21.
22. *Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T i sur*. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413–9.
23. *Poonawala A, Nair SP, Thulavath PJ.* Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. Hepatology 2000;32:689–92.
24. *Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W*. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 1995;108:1607.
25. *Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH*. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. Am J Gastroenterol 2003;98(9):2042–7.
26. *Baldridge AD, Perez-Atayde AR, Grame-Cooke F, Higgins L, Lavine JE*. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. J Pediatr 1995;127:700–4.
27. *Vajaro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vicenzo A*. Persistent hypertransaminasemia resolving after weight reduction in obese children. J Pediatr 1994;125:239–41.
28. *Vajro P, Fontanella A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N*. Lack of efficacy of urodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese chidlren. J Pediatr 2000;136:739–43.
29. *Lavine JE.* Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. J Pediatr 2000;136:734–8.
30. *Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD*. Betaine, a promising new agent for patients with NASH: results of a pilot study. Am J Gastroenterol 2001;96()):2711–7.
31. *Tokar JL, Berg CL.* Therapeutic Options in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2002;5(6):425–36.
32. *Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR*. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 2003;38(4):1008–17.
33. *Laurin J, Lindor KD, Crippin JS i sur*. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatnemt of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996;23:1464–7.
34. *Ceriani R, Brunati S, Morini L i sur*. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis (sažetak). Hepatology 1998;28:386A.
35. *Lindor KD, Kowdley K, Heathcote EJ i sur*. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. Hepatology 2004;39(3):770–8.
36. *Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S*. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2003;98(11):2485–90.
37. *Pamer M, Schaffner F*. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990;99:1408–13.

❦ ❦ ❦

Prikazi knjiga
Book reviews

Matko Marušić i sur.: UVOD U ZNANSTVENI RAD U MEDICINI, 3. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2004, str. 226, ISBN 953-176-231-7. Odlukom Povjerenstva za znanstveno-nastavnu literaturu Sveučilišta u Zagrebu odobreno je korištenje naziva sveučilišni udžbenik.

U pravilnim četverogodišnjim ciklusima »Uvod u znanstveni rad u medicini« doživljava svoja nova izdanja. Prvi put objavljen 1996. godine, taj je udžbenik istoimenog obveznog dodiplomskog predmeta na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu tada ponajprije nastojao studentima i ostalim zainteresiranim čitateljima približiti i prenijeti pojam i važnost znanstvenoistraživačkog rada. Drugo, prošireno i dopunjeno izdanje »Uvoda u znanstveni rad u medicini« publicirano je 2000. godine, donoseći produbljivanje i daljnju sistematizaciju uputa o bavljenju znanošću i izrađivanju znanstvenih radova. Treće, najnovije izdanje, tiskano 2004. godine, ponovno donosi nove iskorake.

Vrijeme početka 21. stoljeća obilježeno je eksplozijom informatičke tehnologije i interneta, a paradigma ispravnoga medicinskog razmišljanja postaje medicina zasnovana na dokazima (engl. *evidence based medicine*). Upravo je medicina zasnovana na dokazima prikriveni *lajtmotiv* trećeg, najnovijeg izdanja udžbenika, čime se taj pojam uvodi u naše nastavne sadržaje. Naime, osnova medicine zasnovane na dokazima jest da se liječnik u svakodnevnom radu s pacijentima mora značajno osloniti na najnovije znanstvene dokaze o pitanjima vezanim uz pojedinog bolesnika, što – uz dostupnost, brzinu i jeftinoću interneta – obrazovanom medicinaru ne bi trebalo predstavljati problem. Iako se u trećem izdanju udžbenika medicina zasnovana na dokazima više ili manje izravno spominje u svega nekoliko poglavlja cijela je knjiga prožeta tom idejom koja zapravo i počiva na znanstvenoistraživačkom radu i pravilnoj interpretaciji njegovih rezultata. Stoga, učenje načela, metodologije i tehnologije znanstvenog istraživanja preduvjet je usvajanja i primjene medicine zasnovane na dokazima; razumijevanje znanosti i kritičko čitanje znanstvenog teksta nužni su za stvaranje kvalitetnoga suvremenog liječnika.

Za razliku od prethodnih izdanja, treći, najnoviji »Uvod u znanstveni rad u medicini« ima značajno veći broj koautora, što donosi podjelu knjige na veći broj manjih cjelina te nova poglavlja i dodatke. Udžbenik započinje s poglavljima o znanosti, znanstvenom načinu mišljenja i znanstvenoj hipotezi, na što se nadovezuju poglavlja o vrstama istraživanja, o uzorku i populaciji, o planiranju istraživanja, prikupljanju podataka i mjerenju, obradbi podataka, tumačenju rezultata i prikazu podataka. Nakon toga slijede poglavlja o naravi i ustrojstvu sustava medicinskih informacija, o medicinskim informacijama dostupnim na internetu te o traženju informacija u medicini. Iduće poglavlje eksplicitno govori o medicini utemljenoj na dokazima, nakon čega slijede poglavlja o vrsti znanstvenih publikacija, o građi i pisanju znanstvenog članka te objavljivanju rada u časopisu. Posljednja poglavlja u udžbeniku posvećena su kritičkom čitanju znanstvenog članka te znanstvenoistraživačkoj čestitosti. U dodacima se nalazi tumač pojmova, popis s objašnjenjima kratica i simbola u znanstvenim člancima na engleskom jeziku, kazalo pojmova te obavijest o polaganju ispita istoimenoga dodiplomskog predmeta s 40 testpitanja s odgovorima.

Kako bi rekao S. Johnson, citiran u ovom udžbeniku »Postoje dvije vrste znanja; ili sami poznajemo predmet, ili znamo gdje ćemo se o njemu obavijestiti«. Ova nas knjiga podučava i o tome *kako* se treba o predmetu informirati i *kako* ga kritički prosuditi te *na koji način* se vlastita znanja publiciranjem mogu trajno pohraniti i prenijeti drugima.

Zbog toga je »Uvod u znanstveni rad u medicini« knjiga nužna studentima i svima onima koji žele učiti o znanosti, a ujedno potrebna i iznimno korisna medicinarima za unaprijeđenje stručnog rada i ispravno odabiranje optimalnog načina liječenja za pojedinog bolesnika.

Mr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.

LAPAROSKOPSKI KIRURŠKI ZAHVATI U TRUDNOĆI

LAPAROSCOPIC SURGERY DURING PREGNANCY

VIŠNJA NESEK ADAM, VIVIANA MRŠIĆ, ALEKSANDRA SMILJANIĆ, ZORAN ČALA*

Deskriptori: Trudnoća, komplikacije – kirurgija; Laparoskopija; Apendektomija – metode; Laparoskopska kolecistektomija

Sažetak. Razvojem laparoskopske kirurgije broj kontraindikacija za izvođenje kirurških zahvata sve je manji. U samim počecima laparoskopske kirurgije trudnoća se smatrala apsolutnom kontraindikacijom za izvođenje kirurških zahvata ovom tehnikom ponajprije zbog nepoznavanja utjecaja CO_2-pneumoperitoneja na fetus. Unatrag nekoliko godina u literaturi postoje podaci o uspješnosti izvođenja laparoskopskih zahvata i u trudnoći. Od 1992. godine kada je učinjena prva laparoskopska kolecistektomija u Hrvatskoj u Kirurškoj klinici OB »Sveti Duh«, laparoskopskom tehnikom operirane su tri trudnice, kod dvije je učinjena laparoskopska kolecistektomija, dok je kod jedne izvršeno laparoskopsko odstranjenje crvuljka. Rezultat: U sve tri bolesnice operacija i poslijeoperacijski tijek protekli su bez komplikacija, a trudnoće su završene u terminu rođenjem zdrave djece.

Descriptors: Pregnancy complications – surgery; Laparoscopy; Appendectomy – methods; Cholecystectomy, laparoscopic

Summary. With the development of laparoscopic surgery, number of contraindications has become less and less. At the beginning of laparoscopic surgery pregnancy was considered an absolute contraindication to laparoscopic surgery, because of unknown influence of CO_2-pneumoperitoneum on fetus. Over the past few years, in literature there have been several case reports of successful laparoscopic surgery in pregnancy. Since 1992 when the first laparoscopic cholecystectomy was done at the University Department of Surgery of Sveti Duh General Hospital in Zagreb, three pregnant women were managed successfully laparoscopically. Two laparoscopic cholecystectomies, and one laparoscopic appendectomy during pregnancy, were performed. Results: In all three patients, there were no complications during and after surgery. Pregnancies were completed at term spontaneously, delivering healthy children.

Liječ Vjesn 2004;126:201–203

Laparoskopska kirurgija danas je široko prihvaćena kirurška tehnika, a spektar kirurških zahvata koji se izvode tim načinom sve je širi. Usavršavanjem opreme i iskustva značajno se smanjuje i broj kontraindikacija. Zbog nedovoljnog poznavanja utjecaja CO_2-pneumoperitonuma na fetus, trudnoća se u počecima laparoskopske kirurgije smatrala apsolutnom kontraindikacijom za izvođenje kirurških zahvata tom tehnikom.[1–3] Međutim, unatrag nekoliko godina u literaturi postoje podaci o uspješnosti izvođenja laparoskopskih operacija i u trudnoći, iako pitanje utjecaja CO_2-pneumoperitoneuma (CO_2-PNP-a) na fetus i dalje ostaje otvoreno.[4–7] U ovom članku autori daju prikaz triju trudnica uspješno operiranih laparoskopskom tehnikom.

Bolesnice i metode

Prikaz slučaja br. 1

28-godišnja bolesnica hitno je primljena u bolnicu u 13. tjednu trudnoće zbog mučnine i povraćanja te boli u donjem desnom abdomenu. Tjelesna temperatura iznosila je 38,7°C, uz leukocitozu od 12×10^6/L i znakove akutnog abdomena, s bolnošću na palpaciju u McBurneyevoj točki. Postavljena je sumnja na akutnu upalu crvuljka. U tijeku kirurškog zahvata nađen je flegmonozno promijenjen crvuljak te je u bolesnice izvršena laparoskopska apendektomija s pomoću tri troakara i uz uporabu linearnog rezača za zbrinjavanje baze crvuljka. Patohistološkim nalazom nađena je destrukcija epitela crvuljka, dok je stijenka u cijelosti bila prožeta leukocitima uz površinske naslage krvi, fibrina i leukocita.

Prikaz slučaja br. 2

22-godišnja bolesnica primljena je u bolnicu u 19. tjednu trudnoće zbog učestalih bilijarnih kolika praćenih mučninom i povraćanjem. Kod bolesnice su u prvom trimestru klinički i ultrazvučno dijagnosticirani žučni kamenci. U dva navrata liječena je konzervativno antibiotskom terapijom radi odgađanja operacije do drugog trimestra trudnoće. U 19. tjednu trudnoće kod bolesnice je izvršeno laparoskopsko odstranjenje žučnog mjehura uobičajenim europskim načinom s pomoću četiri troakara. Prilikom zahvata nađen je žučni mjehur zadebljale stijenke u brojnim priraslicama s okolnim organima, a u lumenu žučnog mjehura nađeni su brojni konkrementi. Suphepatično je postavljen dren koji je odstranjen nakon 24 sata. Patohistološkom pretragom nađen je u lamini propriji i u ostalim dijelovima vezivno zadebljanje stijenke obilan upalni infiltrat, hiperemične krvne žile te ekstravazati eritrocita.

Prikaz slučaja br. 3

26-godišnja bolesnica primljena je u bolnicu u 16. tjednu trudnoće. Godinu dana prije početka trudnoće ultrazvučno su joj dijagnosticirani žučni kamenci. Od početka trudnoće ima učestale bilijarne kolike i mučninu. Usprkos konzervativnoj terapiji, bolesnica je u 16. tjednu podvrgnuta laparoskopskoj kolecistektomiji. Zahvat je učinjen modificiranim europskim načinom s pomoću tri troakara.[8] Tom prilikom nađen je distendiran žučni mjehur sa znakovima subakutne upale, zadebljale stijenke i zamućene edematozne seroze, u rahlim priraslicama

* **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (mr. sc. Višnja Nesek-Adam, dr. med.; Viviana Mršić, dr. med.; Aleksandra Smiljanić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (prim. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Nesek-Adam, Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje OB »Sveti Duh«, 10000 Zagreb

Primljeno 22. studenoga 2002., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

s okolnim organima. U žučnome mjehuru nađeni su konkrementi. Dren postavljen suphepatično odstranjen je idućeg dana. Patohistološki je nađen proliferirajući epitel uz upalnoreaktivne promjene, a u lamini propriji, kao i u ostalim dijelovima vezivno zadebljane stijenke kronični upalni infiltrat.

U sve tri bolesnice za uspostavljanje pneumoperitoneuma upotrijebljena je »zatvorena« tehnika uz pomoć Veressove igle. Radni tlak pneumoperitoneuma iznosio je 10–12 mmHg.

U tijeku prijeoperacijske pripreme i neposredno nakon operacije, u sve tri bolesnice učinjen je ginekološki pregled te CTG (kardiotokogram) radi procjene otkucaja djetetova srca i praćenja pojava kontrakcija uterusa.

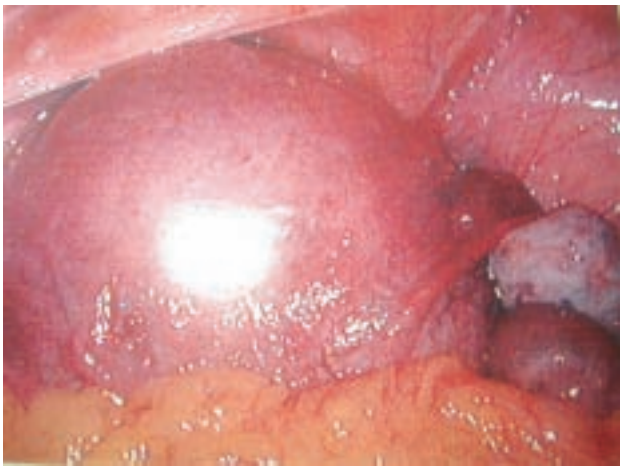
U trudnica postoji povećani rizik od aspiracije i regurgitacije želučanog sadržaja koji je posljedica smanjenog tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera, povećanog intraabdominalnog tlaka te sporijeg pražnjenja želuca. Smatra se da je pražnjenje želuca još sporije nakon 12. tjedna trudnoće.[9] Iz tog razloga, a radi sprječavanja regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja, sve bolesnice premedicirane su metoklopramidom 10 mg iv. te su uz preoksigenaciju i pritisak na krikoidnu hrskavicu brzo uvedene u anesteziju. Za uvod je upotrijebljen natrij-tiopental u dozi od 4 mg/kg te mišićni relaksans za brzu intubaciju sukcinilkolin, 1 mg/kg. Neposredno nakon intubacije postavljeni su urinarni kateter i nazogastrična sonda radi sprječavanja ozljede unutrašnjih organa. Nakon zahvata odstranjeni su i kateter i sonda. Daljnji tijek anestezije održavan je kombinacijom izoflurana i fentanila uz mišićnu relaksaciju pankuronijumom (n=1) i vekuronijumom (n=2). Bolesnice su postavljene na kontroliranu mehaničku ventilaciju uz održavanje ET-CO_2 između 32–36 mmHg te visok postotak inspiracijskog kisika (50–60%).

Intraoperacijski monitoring sastojao se od EKG-a, pulsoksimetra, kapnografa i neinvazivnog mjerenja krvnog tlaka.

Trudnice imaju povećanu sklonost razvoju tromboembolijskih komplikacija te je kod bolesnice u prvom slučaju zbog izraženih varikoziteta vena donjih ekstremiteta, 2 sata prije operacije započeta medikamentna tromboprofilaksa heparinom u dozi od 5000 i.j. sc. dva puta na dan do njezine pune mobilizacije. Kod ostale dvije bolesnice izvršena je samo mehanička tromboprofilaksa upotrebom elastičnih zavoja.

Rezultati

U sve tri bolesnice kirurški zahvat, kao i poslijeoperacijski tijek, protekli su uredno i bez komplikacija. Povećani uterus nije bitno smanjivao operacijski prostor, čak ni u slučaju apendektomije, gdje je povećani uterus doveo do kranijalnog i lateralnog pomicanja cekuma i crvuljka. Nulti poslijeoperacijski dan bolesnice su mobilizirane i započeta je prehrana na usta. Poslijeoperacijska potrošnja analgetika bila je minimalna. Drugi dan nakon operacije spontano, bez stimulacije, uspostavljena je peristaltika. Uz zadovoljavajući lokalni kirurški nalaz, treći poslijeoperacijski dan, bolesnice su puštene na kućnu njegu. Rane su uredno zacijeljele. Uz redovite ginekološke i kirurške kontrole praćene su do poroda. Rodile su zdravu djecu u terminu poroda.



Slika 1. *Intraoperacijski prikaz gravidnog uterusa*
Figure 1. *Intraoperative view of gravid uterus*

Rasprava

Apendektomija i kolecistektomija najčešći su neginekološki kirurški zahvati u trudnoći.[3,7,10] Postavljanje dijagnoza akutne upale crvuljka ponekad može biti vrlo teško, budući da simptomi kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, supfebrilitet te umjereno povišeni leukociti mogu biti i znakovi trudnoće ili neke ginekološke bolesti koja komplicira trudnoću (ovarijalna cista, torzija jajnika). To su razlozi zbog kojih je postotak negativnih apendektomija značajno veći u trudnica (30–50%) nego u netrudnih žena (5–10%).[6,11] Za razliku od upale crvuljka, čija je učestalost jednaka kao i u netrudnih žena, hormonalne promjene koje se događaju tijekom trudnoće povećavaju mogućnost stvaranja žučnih kamenaca te pojavu simptoma u trudnica koje već odranije imaju dijagnosticirane žučne kamence.[5] U 2–4% trudnica tijekom ultrazvučnih ginekoloških kontrola nađu se žučni kamenci, a simptomatski žučni kamenci te upala žučnog mjehura javljaju se u 5–10 trudnica na 10 000 poroda.[7]

Kirurški zahvati u trudnoći, bilo da se izvode otvorenim pristupom ili laparoskopskom tehnikom, znače povećani rizik i za majku i za dijete, a posljedica su direktne traume uterusa, promjena u uteroplacentarnom protoku, teratogenog učinka anestetika te povećanog rizika tromboembolije.[7] Laparoskopski kirurški zahvati nose određene prednosti u odnosu na otvorene kirurške zahvate, a sastoje se u manjoj traumi gravidnog uterusa, lakšem i bržem oporavku, bržoj mobilizaciji bolesnica te smanjenoj potrebi za poslijeoperacijskom analgezijom. No, usprkos tim prednostima zbog nedovoljnog poznavanja utjecaja CO_2-PNP-a na fetus još postoje oprečna mišljenja o izvođenju laparoskopskih kirurških zahvata u trudnoći.

Hunter i sur.[12] proveli su istraživanje na trudnim ovcama prateći utjecaj povišenog intraabdominalnog tlaka, ugljičnog dioksida i dušičnog oksidula na hemodinamske pokazatelje (RR, c/p) te na acidobazni status majke i fetusa. Dobiveni nalazi upućivali su na pojavu hiperkarbije majke s posljedičnom fetalnom hiperkarbijom, tahikardijom i hipertenzijom. Promjene su uočene samo kada je insufliran ugljični dioksid, na temelju čega su autori zaključili da su fetalna tahikardija i hipertenzija posljedica hiperkarbije, a ne povišenog intraabdominalnog tlaka. Osnovni nedostatak ovog istraživanja je malen uzorak (n=2) i nedostatak podataka o ishodu trudnoća. U literaturi ne postoje velike studije na humanom uzorku o laparoskopskim kirurškim zahvatima u trudnoći, no postoje sporadični prikazi uspješnog izvođenja laparoskopskih zahvata u trudnoći.

Da bi se laparoskopski kirurški zahvati u trudnoći uspješno izvodili, preporučuju se određene mjere opreza. U tijeku izvođenja laparoskopskih zahvata uvijek postoji strah od ozljede gravidnog uterusa prilikom postavljanja Veressove igle i početnog troakara »naslijepo«. Schreiber je opisao ozljedu uterusa pri postavljanju 5 mm troakara s manjim gubitkom amnionske tekućine, bez ozbiljnijeg krvarenja i s urednim daljnjim tijekom trudnoće.[13] No, opisan je i srčani zastoj kao posljedica embolije zbog punkcije uterusa i insuflacije plina.[14] Radi sprječavanja takvih komplikacija mnogi autori predlažu otvorenu Hassonovu tehniku postavljanja početnog troakara, osobito nakon prvog trimestra trudnoće.[5,7,15]

Od mjera opreza svakako treba spomenuti upotrebu nižega radnog tlaka pneumoperitoneuma (10–12 mmHg) radi smanjenja utjecaja na utero-placentarni protok, lijevi bočni položaj, ovisno o veličini uterusa, da se spriječi pritisak gravidnog uterusa na donju šuplju venu, te praćenje otkucaja djetetova srca i kontrakcija uterusa prije i poslije kirurškog zahvata.[6,7] Ako se pojave kontrakcije, preporuča se primjena tokolitika, a u trudnoćama veće gestacijske dobi neki autori preporučaju i njihovu preventivnu primjenu.[7] Zbog povećanog rizika od tromboembolije preporuča se provođenje mehaničke tromboprofilakse, a po potrebi i medikamentne.[6] I na kraju, ako je ikako moguće, potrebno je odgoditi kirurški zahvat do drugog trimestra trudnoće, budući da je fetalni mortalitet najviši u prvom trimestru trudnoće, dok još nije završena organogeneza.[13,16]

Zaključak

Iz prikaza naših slučajeva, kao i onih sporadičnih iz literature, vidljivo je da se laparoskopski kirurški zahvati mogu sigurno, ali uz određeni oprez izvoditi danas i u trudnica.

LITERATURA

1. *Cuschieri A et al.* The European Experience with laparoscopic cholecystectomy. Am j Surg 1991;161:385–7.
2. *Zuker KA, Bailey RW, Gadacz TR, Imbembo AL.* Laparoscopic guided cholecystectomy. Am J Surg 1991;161:36–44.
3. *Rollins MD, Chan KJ, Price RR.* Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. Surg Endosc 2004;18:237–41.
4. *Rizzo AG.* Laparoscopic surgery in pregnancy: long-term follow-up. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003;13:11–5.
5. *Wishner JD et al.* Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. A report of 6 cases and review of the literature. Surg Endosc 1996;10:314–8.
6. *Lemaire BMD, Van Erp WFM.* Laparoscopic surgery during pregnancy. Surg Endosc 1997;11:15–8.
7. *Glasgow RE, Visser RC, Harris HW, Patti MG, Klipatrick SJ, Mulvihill SJ.* Changing management of galstone disease during pregnancy. Surg Endosc 1998;12:241–6.
8. *Čala Z.* Laparoscopic cholecystectomy using three trocars. Surg Endosc 1994;8:476.
9. *Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S.* Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. Surg Endosc 1996;10:511–5.
10. *Al Fozen H, Tulandi T.* Safety and risk of laparoscopy in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:375–9.
11. *Schreiber JH.* Laparoscopic appendectomy in pregnancy. Surg Endosc 1990;4:100–2.
12. *Hunter JG, Swanstrom L, Thorngurg.* Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis ewe model. Surg Endosc 1995;9:272–9.
13. *Schreiber JH.* Results of outpatients laparoscopic appendectomy in women. Endoscopy 1994;26:292–8.
14. *Barnett MB, Lui DTY.* Complication of laparoscopy during early pregnancy. Br Med J 1974;23:328.
15. *Edelman DS.* Alternative laparoscopic technique for cholecystectomy during pregnancy. Surg Endosc 1994;8:794–6.
16. *Fatum M, Rojansky N.* Laparoscopic surgery during pregnancy. Obstet Gynecol Surg 2001;56:50–9.

Vijesti
News

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA
Seminar za liječnike i medicinske sestre

Split, 11.–15. travnja 2005. godine

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

IMUNOLOGIJA	Moderator –	*prof. dr. sc. Milivoj Boranić*
INFEKTOLOGIJA	Moderator –	*prof. dr. sc. Dragomir Božinović*
HITNOSTI U PEDIJATRIJI	Moderator –	*doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj*
SEMINAR ZA MEDICINSKE SESTRE	Moderatori –	*vms. Dragica Beštak* *doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj*

Škola se održava u prostorijama hotela »Marjan«.

Za sve potrebne informacije obratite se:

doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj
Klinika za dječje bolesti, Klinička bolnica Split
21000 Split, Spinčićeva 1
Tel. 021/556-303; Fax: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr
www.kbsplit.hr/hpps.htm

Pregledi
Reviews

SPOZNAJNI POREMEĆAJI U MULTIPLOJ SKLEROZI

COGNITIVE IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

ROBERT ŽIVADINOV, JURAJ SEPČIĆ*

Deskriptori: Multipla skleroza – komplikacije, psihologija; Spoznajni poremećaji – etiologija; Mozak – patologija

Sažetak. Multipla skleroza, uz živčane ispade, očituje se i poremećajima spoznajnih funkcija. Poremećaji pamćenja, prisjećanja, obrade informacija, vizualno-prostorne percepcije, pažnje i izvršnih funkcija, u manjoj mjeri i govora, prisutni su u približno 60% bolesnika. Srodni su poremećajima u drugih supkortikalnih demencija. Jednom prisutni, rijetko se povlače. Konvencionalna, a pogotovo nekonvencionalna magnetska rezonancija točnije ocjenjuju tkivni supstrat tih poremećaja – difuzno neuroaksonalno oštećenje cijelog moždanog parenhima – nego klinički nalaz već u ranim fazama bolesti. Promjene u slikovnom prikazu mozga očituju se T2-hiperintenzivnim i T1-hipointenzivnim lezijama, atrofijom ranog javljanja, smanjenjem neuronalnog biljega N-acetil-aspartata u magnetskoj spektroskopiji, smanjenjem magnetisation transfer ratio te porastom diffusivity sa smanjenjem anizotropije u diffusion-eighted imaging. Ukupni volumen oštećenja mozga, promjer korpusa kalozuma i odnos mjera moždanih komora prema ostatku mozgovine najbolji su pokazatelji spoznajnih disfunkcija u multiploj sklerozi. Njihovo dijagnosticiranje u samom početku bolesti dopušta ranu primjenu terapijskih postupaka. Simptomatsko liječenje tih poremećaja nije učinkovito, a imunomodulirajuće, poglavito primjena bioloških inačica interferona β, pokazuje prijeporne učinke. Spoznajne disfunkcije utječu na život odnosa i radnu sposobnost bolesnika.

Descriptors: Multiple sclerosis – complications, psychology; Cognition disorders – etiology; Brain – pathology

Summary. In addition to neurological symptoms, multiple sclerosis is characterized by cognitive function impairment. Disturbances of memory, recall, information processing, visual-spacial perception, attention, and executive function, in less extent of speech, are present in about 60% of patients. They are similar to disorders in other subcortical dementias. Once they appear, they rarely recede. Conventional, and especially nonconventional magnetic resonance imaging evaluates more precisely the tissue substrate – diffuse neuroaxonal lesion of the entire brain parenchyma – than clinical findings, already in the early stage of the disease. Alterations in the brain imaging are manifested by T2 hyperintensive and T1 hypointensive lesions, decreased neuronal marker N-acetyl-aspartate in magnetic spectroscopy, decreased magnetization transfer ratio, and increased diffusivity with reduced anisotropy in diffusion-weighted imaging. Total volume of brain lesion, corpus callosum diameter, and relation of measures of brain chambers and the rest of the brain, are best indices of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Their diagnosis in the very beginning of the disease allows early application of therapeutic procedures. Symptomatic treatment of these disorders is not efficient, and immunomodulation, particularly the use of biologic versions of interferon-beta, shows disputable effects. Cognitive dysfunctions affect relationships and working ability of patients.

Liječ Vjesn 2004;126:204–210

Multipla skleroza (MS) stečena je, primarna demijelinizacijska bolest središnjega živčanoga sustava (SŽS) u kojoj je mijelin odredište autoimune upale. Posljedice bolesti na bolesnikovo zdravstveno stanje izražavaju se pojavom živčanih i mentalnih ispada te sekundarnom funkcionalnom nesposobnošću. Tijek MS u većini je slučajeva relapsno-emitirajući (RR), rjeđe primarno-progresivni (PP). Oštećenja mijelina dokazuju se magnetskom rezonancijom (MR) ili evociranim potencijalima (EP). Upalna se demijelinizacija odražava u cerebrospinalnome likvoru (CSL), količinskim povećanjem imunoglobulina ograničene oligoklonske heterogenosti.[1]

Epidemiologija

Učestalost spoznajnih poremećaja u MS u prošlosti je bila podcijenjena.[2] Dva su razloga tomu: spoznajni poremećaji u bolesnika s MS-om (MS-bolesnika) teško se zamjećuju tijekom brzih pregleda u ambulantama, a uvriježeno mišljenje koje je godinama povezivalo te poremećaje s odmaklom fazom bolesti prevladano je tek nedavno. Opažanja iz dvaju kontroliranih istraživanja – kliničkoga i populacijskoga – dovode u dvojbu takva shvaćanja.[3,4] U tim istraživanjima otprilike polovica MS-bolesnika pokazuje neuropsihološke poremećaje, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (44% bolesnika u kliničkome[3] i 43% u populacijskome istraživanju[4]). I druga istraživanja provedena u posljednja četiri desetljeća dokazuju da su spoznajni poremećaji u MS česti, u 40% do 60% slučajeva.[5–11]

Osobitosti spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi

Obilježja spoznajnih poremećaja

Sve spoznajne funkcije u MS nisu jednako zahvaćene. Tablica 1. pokazuje učestalost spoznajnih poremećaja u toj bolesti.[4]

Rao i sur. nalaze poremećaj pamćenja, opažanja i učenja u 22%–31% MS-bolesnika. Ti su bolesnici za 5 percentila slabiji od zdrave kontrole.[4] Smanjena obrada brzina informacija također je česta i ozbiljna. Promjene u vizualno-prostornoj percepciji i izvršnim funkcijama ustanovljene su u 12%–19% slučajeva. Govorne, slušne i izražajne mogućnosti uglavnom ostaju nepromijenjene.

* **Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Department of Neurology, School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, NY** (prof. dr. Robert Živadinov, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (prof. emeritus Juraj Sepčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. J. Sepčić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Branchetta 20, 51000 Rijeka

Primljeno 3. travnja 2003., prihvaćeno 13. svibnja 2004.

Tablica 1. *Učestalost spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi*
Table 1. *Frequency of cognitive disorders in multiple sclerosis*

Spoznajne funkcije Cognitive functions	Poremećaj Disorder (%)
Najčešće promijenjene / The most-frequently altered	
Epizodičko pamćenje / Episodic memory	22–31
Pažnja/brzina elaboriranja / Attention/Elaboration speed	22–25
Rječitost / Verbal fluency	22
Često promijenjene / Frequently altered	
Izvršne funkcije / Executive functions	13–19
Vizualna percepcija / Visual perception	12–19
Rijetko promijenjene / Rarely altered	
Govor/semantičko pamćenje / Speech/Semantic memory	8–10
Pažnja / Attention	7–8

Tablica 2. *Pregled spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi*
Table 2. *Overview of cognitive disorders in multiple sclerosis*

Spoznajna funkcija Cognitive function	Poremećaji / Disorders Česti / Frequent	 Uobičajeni / Usual
Pamćenje / Memory	Epizodično pamćenje Episodic memory	Semantičko pamćenje Semantic memory Autobiografsko pamćenje (događaji) Autobiographic memory (events) Implicitno pamćenje Implicit memory Vještina učenja Learning skill
Pažnja/elaboriranje informacija Attention/Information elaboration	Brzina elaboracije Elaboration speed Selektivna pažnja Selective attention Promjenljiva pažnja Phasic attention Djeljiva pažnja Divided attention	Pažnja Attention
Izvršne funkcije Executive function	Apstraktno razmišljanje Abstract thinking Rješavanje problema Problem solving Planiranje/sekvencioniranje Planning/Sequencing Vremensko slaganje Temporal matching Frekvencija/opažanje Frequecy/perception Spoznajno vrednovanje Cognitive evaluation	

Spoznajni poremećaji razlikuju se od bolesnika do bolesnika. MS Collaborative Research Group koristeći se prikladnom serijom neuropsihologijskih testova, razlikuje 6 podskupina MS-bolesnika RR-oblika: bolesnici bez spoznajnih poremećaja (34%), s poremećajima obrade informacija i vizualno-prostorne percepcije (27%), s poremećajima pamćenja povezanim s već spomenutim poremećajima (15%), s poremećajem prisjećanja riječi (10%), izvršnih funkcija (12%) i na koncu bolesnici s potpunim poremećajem spoznajnih funkcija (12%).[12]

Spoznajni poremećaji u MS nalik su sličnim poremećajima u svim drugim demencijama supkortikalnog podrijetla.[13]

Poremećaj pamćenja

MS-bolesnici često se žale na teškoće memorije. Najčešće imaju smetnje kratkoročna, neposredna pamćenja, tj. zaboravljaju događaje ili razgovore koji su se nedavno dogodili, a očuvano je pamćenje informacija i događaja iz daleke prošlosti. Ispadi eksplicitna pamćenja u MS-bolesnika odnose se ponajprije na predmete, vizualne ili usmene materijale.[9,14–17]

U MS u prvome je redu prisutan poremećaj prisjećanja, rjeđe prepoznavanja, slaganja i pamćenja informacija.[4,18,19] MS-bolesnici rijetko primjenjuju sustavnu strategiju učenja, primjerice semantičko nagomilavanje;[20] općenito ti bolesnici očituju manju sposobnost učenja od kontrolnih ispitanika.[21]

Ispadi u prisjećanju riječi, imena, objekata, slavnih ljudi i događaja te školskoga znanja, često su prisutni.[22] Semantički i fonemički govor često su promijenjeni bez obzira na tijek bolesti.[16–19] Verbalno se pamćenje brže pogoršava u muškaraca nego u žena, u kojih je duže očuvana i neposredna i odgađana memorija.[23] Semantičko pamćenje koje ne zahtijeva samo zadovoljavajuće rješenje zadataka u testovima govora već i brzo elaboriranje informacija u MS često je promijenjeno.[16–19] Implicitno je pamćenje u MS-bolesnika relativno očuvano. Odnosi se na učenje ili pamćenje bez svjesna sudjelovanja i najbolje se procjenjuje testovima ponašanja. MS-bolesnici rješavaju leksičke, semantičke i percepcijske testove jednako dobro kao i kontrolna skupina.[24] Jančuljak i sur. bilježe da je implicitna memorija oštećena jedino pri izvođenju radnji lijevom rukom, što se može pripisati specifičnomu pogoršanju vizualno-prostorne pažnje vezano na oštećenja u nedominantnoj moždanoj hemisferi.[25] Vještina učenja nazvana proceduralnim pamćenjem nepromijenjena je u MS.[19,22–24] Testiranje eksplicitnog pamćenja može zavesti ispitivača u procjeni spoznajnih sposobnosti MS-bolesnika jer on implicitnim pamćenjem može nadoknaditi određeno znanje.

Pregled spoznajnih poremećaja u MS prikazan je na tablici 2.

Poremećaj pažnje/obrade informacija

Mnogi MS-bolesnici izjavljuju da su »umno usporeni«, jer imaju teškoće u razmišljanju, koncentraciji, zbog »propuštanja vanjskih smetnja«, razgovoru, te ne mogu istodobno obavljati dvije radnje. Smanjena brzina obrade informacija vrlo je dobro dokumentirana u MS-bolesnika, čak i u onih s izoliranim kliničkim oštećenjem.[4,26–28] Usporena obrada informacija u MS-bolesnika vjerojatno je posljedica oslabljena i usporena prijenosa živčanoga signala.[29]

Pažnja se može izraziti kao hijerarhijski proces: od jednostavne do složene, selektivne i djeljive pažnje. Pojam »jednostavna pažnja« podrazumijeva primarno, a »složena pažnja« radno pamćenje. U MS jednostavna pažnja najčešće je uredna.[3,4,14,30,31] Složena, selektivna pažnja može, ali ne mora biti poremećena, što ovisi o prikladnosti korištenih testova.[4,6,26,27] Testovi brzine obrade informacija sa složenim stimulacijama ili izborima odgovora i s inhibicijom prethodno ispravljenih odgovora, u MS-bolesnika pokazuju poražavajuće rezultate.[4,16,26,32] Poremećene su promjenljiva i djeljiva pažnja. Radno pamćenje, usko povezano s oblicima pažnje koji zahtijevaju cjelovitu kontrolu obrade, često je poremećeno u MS-bolesnika.[4,33] RR MS-bolesnici otežano rješavaju slušno-govorne i vizualno-prostorne testove, specifične za radno pamćenje; progresivni oblici MS rjeđe izražavaju poremećaje vizualno-prostorne pažnje.[19,30,34] U ranoj MS ispadi pažnje u međuovisnosti su s volumenom oštećenja i abnormalnostima »naizgled normalne bijele tvari« (NAWM).[35]

Pojedini autori poremećaje pažnje tumače kao dio poremećaja radnoga pamćenja, drugi kao poremećaje složenih procesa spoznaje, a treći samo kao ispade motoričkoga, izvršnoga procesa.

Poremećaj izvršnih funkcija

Izvršne funkcije sastoje se od većega broja spoznajnih funkcija – apstraktnoga razmišljanja, rješavanja problema, planiranja i kontrole. Njihov poremećaj češće uočavaju liječnici i članovi obitelji negoli bolesnici koji pokazuju i promjene u

semantičkome slaganju, nabrajanju te vremenskome slijedu događaja i misli.[20,36–39] Poremećaji izvršnih funkcija relativno su česti: u istraživanju Raa i sur. 13%–19% bolesnika.[4] Oštećenja u predčeonim režnjevima mozga odgovorna su za te poremećaje.[37,40] U testovima eksplicitnoga pamćenja njihov je poremećaj poglavito vezan uz poremećaje prisjećanja i prepoznavanja te uz nemogućnost ispitanika da spontano primijene strategiju lakšega učenja i naknadnoga prisjećanja.[20,37,41] MS-bolesnici s ranom pojavom izvršnih disfunkcija imaju lošu prognozu invalidnosti i spoznajnih posebnosti.[42] Pomnjivim istraživanjem izvedbenih funkcija može se predvidjeti moguća dobrobit koju MS-bolesnik može imati od medicinske rehabilitacije.

Poremećaji vizualne percepcije

MS-bolesnici, unatoč učestalom oštećenju vidnog puta, rijetko se žale na teškoće vizualne percepcije. Poremećaj se izražava u približno 16% bolesnika.[4] Teškoće u prepoznavanju osoba i geometrijskih oblika česte su, a vizualna je agnozija rijetka.[16,33] Među tim poremećajima ispadi vizualno-prostorne percepcije su rjeđi, prevladavaju u kronično-progresivnim (KP) oblicima bolesti.[16,26] Pugnetti i sur. zamijetili su da je vizualno-prostorni poremećaj u MS-bolesnika posljedica izrazito velikih demijelinizacijskih oštećenja i atrofije mozga.[43]

Poremećaji govora

Disartrija i disfonija su uobičajene, a globalna afazija i aleksija rijetko prisutne u MS-bolesnika. Ti poremećaji dio su ukupnoga propadanja spoznajnih funkcija. MS-bolesnici pokazuju veće teškoće u razumijevanju značenja pojmova i shvaćanju složenih gramatičkih sastavaka nego poremećaje u semantičkome znanju. Smetnje u ponavljanju rečenica u prvome su redu rezultat poremećene pažnje, neprimjerena praćenja naredaba ili otežana nabrajanja činjenica. Pojedini autori, međutim, upozoravaju na to da su u MS prisutne tanane promjene senzornoga i ekspresivnoga govora. Govorni izričaj u MS-bolesnika opisuje se kao prazan i škrt, obilježen nepotpunim i gramatički neispravnim rečenicama.[44,45] Objavljen je i slučaj čiste agrafije u ljevoruke MS-bolesnice.[46]

Prirodni tijek spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi

Većina neuropsihologijskih istraživanja o MS poprečnoga je tipa i obuhvaća bolesnike svih faza bolesti. Uzdužne studije traju i nekoliko godina, svrstavaju bolesnike prema oblicima bolesti, koriste se različitim serijama testovima i statističkoga izračunavanja. Različitosti u metodama objašnjavaju prijepornost rezultata. U uzdužnoj trogodišnjoj studiji Kujala i sur. dokazuju da se u bolesnika s blagim spoznajnim poremećajima već u ranoj fazi bolesti razvija progresivni gubitak tih funkcija; a bolesnici bez spoznajnih disfunkcija ostaju stabilni. Jednom prisutan, spoznajni se poremećaj rijetko povlači. Prognoza te regresije je teška.[45] Nakon desetogodišnjega praćenja 44-ju MS-bolesnika, Amato i sur. nabrajaju poremećaje govornoga pamćenja, apstraktnoga razmišljanja, pažnje kratkoročnoga pamćenja i govora, kao bitne poremećaje spoznajnih funkcija u MS-bolesnika, uz uvjet da budu praćeni dovoljno dugo.[47] KP-oblik bolesti, odmakla dob i tjelesna onesposobljenost MS-bolesnika utječu na stupanj spoznajnoga poremećaja. Ti poremećaji sputavaju MS-bolesnika u društvenim i radnim djelatnostima neovisno o stupnju tjelesne onesposobljenosti.

Do danas su klinička zapažanja pokazivala skromnu korelaciju između rezultata neuropsihologijskih testova i trajanja tokova bolesti te stupnja invalidnosti u MS-bolesnika, dok danas tomu suodnosu pridonose slikovne tehnike živčane osi: konvencionalna (cMR), a osobito nekonvencionalna magnetska rezonancija (ne-cMR).

Suodnos spoznajnih poremećaja i dopunskih pretraga u multiploj sklerozi

Konvencionalna magnetska rezonancija i spoznajni poremećaji

Neujednačena osjetljivost stroja i postupaka analize slika, niska specifičnost za promjene u žarištima demijelinizacije te nesposobnost otkrivanja finih promjena u naizgled normalnoj bijeloj tvari ograničavaju cMR u ocjeni spoznajnih poremećaja. Unatoč tomu, cMR omogućuje točniju ocjenu spoznajnih disfunkcija negoli klinički nalaz u MS-bolesnika. Združenost spoznajnih poremećaja u MS i slikovnih dokaza moždane bolesti dokazuje se neuropsihologijskim ispadima koji koreliraju sa cMR mjerenjima ukupnog T2-područja oštećenja:[34,47–53] ukupnim volumenom mozga (ukupnim volumenom oštećenja, atrofijom mozga),[47,52,54] veličinom korpusa kalozuma, predilekcijskim mjestom za MS-oštećenja [50,52,55] i širinom trećeg ventrikula.[50,56–58]

Standardne T2 mjerene slike u MS-bolesnika istančane su osjetljivosti i izražavaju promjene izazvane i upalom, i edemom, i demijelinizacijom i gubitkom aksona.

Ukupni volumen lezija (UVL), mjeren na T2 i T1-sekvencijama, pogotovo ako je veći od 30 cm^2, najbolji je pokazatelj globalnih i specifičnih spoznajnih poremećaja u MS.[52,53] Živadinov i sur. mjerenjem tog pokazatelja, među prvima dokazuju da su spoznajni poremećaji u ranoj fazi neliječenih RR MS-bolesnika, kratkog trajanja bolesti i lakšeg invaliditeta, u prvome redu ovisni o razvoju atrofije mozga.[59] Prosječni gubitak volumena moždane supstancije iznosi približno 1% na godinu,[59,60] tako da se atrofija mozga razvije u kratkom roku.[61] Gubitak VMS posebno se očituje u MS progresivno-primarnog i sekundarnog tipa. Zamjetno manji volumen moždane supstancije, s posljedičnim širenjem moždanih komora, bilježe i drugi istraživači.[54,59,60] Neki autori priopćavaju da UVL može biti »jednak u MS-bolesnika s poremećajem ili bez poremećaja spoznajnih funkcija«.[37,50,57,62]

Specifični spoznajni poremećaji, napose izvršnih funkcija i memorije, posljedica su povećanog UVL u čeonim režnjevima.[20,52,63,64] MS-bolesnici s izrazitom demijelinizacijom periventrikularnih područja imaju učestalije i teže spoznajne poremećaje od bolesnika bez lezija takve topografije.[49,63,65–70] Topografija oštećenja usmjeruje, dakle, na posebnosti spoznajnog poremećaja.

Broj (juksta)kortikalnih oštećenja otkrivenih FLAIR sekvencijama u suodnosu je s rezultatima testova: što je veći broj žarišta te lokalizacije, to je teže pogoršanje spoznaja ($r=0,34$; $p=0,035$).[71]

Promjena UVL na T1-sekvenciji s prikazom »crnih rupa (black holes)« – neposredni pokazatelj rasprostranjenog gubitka aksona – neovisan je predznak moždane atrofije.[59,60]

Patologija MS nije prisutna samo u žarištima demijelinizacije i u NAWM, već zahvaća i sivu tvar moždane kore s posljedičnim gubitkom neurona. cMR s upotrebom gadolinija i FLAIR T2 mjerenim sekvencijama to potvrđuju.[72] Patologija neokortikalne sive tvari može se manifestirati rano u tijeku MS i biti osjetljiv pokazatelj spoznajnog poremećaja.[73]

Nalazi cMR obaraju vjerovanje da je neuroaksonalno oštećenje u MS rezultatat krajnje faze opetovanih upala, i snažno zagovaraju ranu neuroprotektivnu intervenciju s danas još djelomično učinkovitim lijekovima.[74]

Nekonvencionalna magnetska rezonancija i spoznajni poremećaji

Posljednjih petnaestak godina razvile su se nove tehnike MR usavršene osjetljivosti i pojačane patološke specifičnosti koje još pomnije omogućuju praćenje aktivnosti bolesti i još suptilnije razotkrivaju temeljna zbivanja spoznajnog poreme-

ćaja u MS. Njihova upotreba u klinici i praksi s MS-bolesnicima još uvijek je, međutim, ograničena.[74,75] Magnetisation transfer imaging (MTI), magnetska spektroskopija (1) H-MRS), diffusion-weighted MR (DWI), diffusion tensor MRI (DTI), high-field strength MRI bolje kvantificiraju opseg i patološku ozbiljnost strukturalnih promjena u mozgu unutar i izvan cMR vidljivih oštećenja.[64,76,77] Suodnos neuropsihologijskih testova i MTI važniji je od korelacije spoznajnih poremećaja i UVL mjerenog na T2-sekvenciji.[75] Vrijednosti MTR mozga su statistički znakovito smanjene u spoznajno poremećenih MS-bolesnika u odnosu na spoznajno uščuvane ($p<0,001$).[64,74,78] MTR-promjene sive tvari moždane kore očite su već u ranoj MS i koreliraju vrlo dobro s procjenom rezultata neuropsihologijskih testova verbalne memorije, pažnje, koncentracije i tečnosti govora.[79] Filippi tvrdi da su promjene u MTR mozga na MTI odgovorne za 68% svih spoznajnih poremećaja u MS.[74] Funkcionalnom MR (fMR) dokazujemo ulogu prilagodljivih promjena moždane kore u ograničavanju kliničkih posljedica, pa i spoznajnih disfunkcija, nepovratnih oštećenja mozga uzrokovanih MS. Te adaptivne promjene u moždanoj kori procesom neuroplastičnosti pridonose ograničenju oštećenja spoznajnih funkcija, poglavito u ranim fazama MS, jer reorganizacijom rada moždane kore, »razotkrivaju« latentne putove koji pridonose funkcionalnom oporavku bolesnika.[80,82] MS-bolesnici su, međutim, sposobni »regrutirati« dodatna područja mozga samo do određenog stupnja razaranja tkiva i kompenzirati tako svoje ispade, dok pacijenti s većim volumenom oštećenja i naglašenim pogoršanjem, to nisu.[83]

Pozitronska emisijska tomografija i poremećaj spoznaje

Pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) dokazujemo smanjen protok krvi i iskorištenost kisika u mozgu MS-bolesnika.[84,85] Paulesu i sur. nalaze bitno smanjenje moždanoga metabolizma u MS-bolesnika s promijenjenim spoznajnim funkcijama. MS-bolesnici urednoga psihičkoga zdravlja i kontrole ne pokazuju negativan otklon. Autori zaključuju da demijelinizacija u MS pokazuje selektivni utjecaj na metabolizam dubokih kortikalnih i supkortikalnih struktura.[86] Derache i sur. dokazuju smanjenje metabolizma moždane kore uglavnom desnoga frontalnog i lijevoga postcentralnog područja te bazalnih ganglija već u ranoj fazi RR MS-bolesnika s umjerenim spoznajnim poremećajima. Korelacija posebnosti metabolizma moždane kore i rezultati psihometrije upućuju na rano stvaranje novih neuralnih mreža i kompenzacijske djelatnosti.[87]

Evocirani moždani potencijali i poremećaj spoznaje

Istraživanja EP-a pokazuju da su poremećaj obrade informacija i određivanje pažnje u MS-bolesnika povezani s produljenom latencijom i smanjenim amplitudama vala P300 ne samo na slušnim već i na vidnim potencijalima.[88]

Svježa istraživanja upućuju i na to da se spoznajni poremećaji mogu otkriti upotrebom *event-elated potentials* ranije nego klasičnom neuropsihologijskom evaluacijom.

Međuovisnost spoznajnih poremećaja i tjelesne onesposobljenosti u multiploj sklerozi

Istraživanja o povezanosti spoznajnih poremećaja i tjelesne onesposobljenosti zbog korištenja neujednačenim postupcima daju oprečne rezultate.[4] Dokazuju da je tjelesna onesposobljenost, mjerena EDSS-om, povezana s trajanjem bolesti, ali ne i govornim sposobnostima ili kvocijentom inteligencije,[8,89,90] iako ima iznimaka.[50] Beatty i Gange ustanovljuju povezanost poremećaja pamćenja i pet različitih testova za procjenu motoričkih ispada.[91] Test Multiple Sclerosis-Functional Composite (MS-FC) kojim se ocjenjuju ispadi motorike i spoznaja u MS-bolesnika, pokazuje se boljim od EDSS u prognostičkoj procjeni tih ispada.[92,93] Poremećaji spoznaje teži su u KP negoli u RR-oblicima MS,[3,94] no ni o tome nema suglasnosti.[61] Beatty i sur. priopćavaju da je tijek MS nepogrešiv predznak tjelesne onesposobljenosti, ali ne i poremećaja spoznajnih funkcija.[66]

Odabir neuropsihologijskih testova za procjenu poremećaja spoznaje u multiploj sklerozi

Tablica 3. uokviruje kliničke algoritme za prepoznavanje MS-bolesika kojemu je nužno neuropsihologijsko testiranje. To testiranje obuhvaća razgovore s bolesnikom, s članovima obitelji te brižljivo testiranje specifičnih spoznajnih funkcija. Strpljiv razgovor s bolesnikom daje nam ne samo uvid u spoz-

Tablica 3. *Najčešće upotrebljavani testovi za spoznajne poremećaje u multiploj sklerozi*

Table 3. *Frequently used neuropsychological tests for the evaluation of cognitive disorders in multiple sclerosis*

Spoznajna funkcija Cognitive function		Test Test
»Screening« za demencije Screening for dementias		Ispitivanje minimalnih umnih funkcija Mini Mental State Examination
Verbalna inteligencija Verbal intelligence		Verbalna inteligencija i podtestovi iz izmijenjene inačice Wechslerova testa inteligencije u odraslih Verbal IQ and subtests from Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
Pamćenje Memory	Neposredno Short-term	Raspon brojeva Digit Span
		Brown-Petersonov test interferencije Brown-Peterson Interference Test
	Nedavno Recent	Buschkeov test verbalnog selektivnoga podsjećanja Buschke Verbal Selective Reminding Test
		Test prisjećanja priče Story Recall Test
		Test prostornoga prizivanja (7/24) Spatial Recall Test (7/24)
		Test kontrolirana usmenog asociranja riječi Controlled Oral Word Association Test
	Davno Remote	Test predsjednika President's Test
Izvršne funkcije Executive functions		Wisconsinski test razvrstavanja karata Wisconsin Card Sorting Test
		Test kategorija knjižica Booklet Category Test
		Standardne Ravenove progresivne matrice Standard Raven Progressive Matrices
Pažnja/koncentracija Attention/Concentration		Jednostavno vrijeme reakcije i s dvostrukim izborom Simple versus Two-Choice Reaction Time
		Sternbergov test pretraživanja pamćenja Sternberg Memory Scanning Task
		Test stupnjevita zbrajanja slušnih nizova Paced Auditory Serial Addition Test
		Stroopov test interferencije boje i riječi Stroop Colour/Word Interference Test
Govor Speech		Skraćeni Bostonski test imenovanja Abbreviated Boston Naming Test
		Usmeno razumijevanje Oral Comprehension
		Test žetona / Token Test
Vizualno-prostorna percepcija Visuo-spatial perception		Hooperov test vizualne organizacije Hooper Visual Organization test
		Prosudba orijentacije crta Judgement of Line Orientation
		Prepoznavanje lica Facial Recognition
		Razlikovanje vizualnih oblika Visual Form Discrimination

Tablica 4. *Klinički algoritam za prepoznavanje bolesnika s multiplom sklerozom kojima je nužno neuropsihologijsko testiranje*
Table 4. *Clinical algorithm for the evaluation of multiple sclerosis patients with neuropsychological testing*

Jednostavna »screening« pitanja (pitati sve bolesnike) Simple screening questions (ask all patients)
– Imate li teškoća u pamćenju sastanaka ili kada trebate uzeti lijek? Do you have any difficulties with remembering meetings or taking pills?
– Je li vam teško usredotočiti se na ono što govorite ili obavljati dvije radnje istodobno? Is it difficult for you to concentrate upon what you talk about or to do two actions at the same time?
– Je li vam teško slijediti ono što čitate ili ono što vam govore? Is it difficult for you to follow what you read or what others are telling you?
– Imate li teškoća s koncentracijom ili tijekom vožnje? Do you have difficulties with concentration or while driving?
– Osjećate li se neorganiziranim, imate li problema s planiranjem? Do you feel unorganized or have troubles with planing?
– Imate li teškoća u rješavanju problema? Do you have any difficulties with problem solving?
– Ako radite, imate li spoznajnih teškoća tijekom rada, za koje mislite da bi mogle biti povezane s multiplom sklerozom? In case you work, do you have difficulties while working? Do you think those difficulties might be related to multiple sclerosis?
Testiranje je nužno u: / Testing is needed in:
– nedavnome ponavljanju ili napredovanju bolesti recent relapse or progression of illness
– sekundarno-progresivnome tijeku bolesti secondary-progressive course of illness
– cerebelarnome sindromu / presence of the cerebellar syndrome
– sindromu moždanoga debla / presence of the brainstem syndrome
– velikome umoru / significant fatigue
– u ukupnome volumenu oštećenja većem od 30 cm^2 ili težoj atrofiji mozga lesion volume over 30 cm^2 or a significant brain atrophy
Automatsko testiranje potrebno je u: / Automatic testing is needed in:
– planiranju i praćenju terapije / therapy planning and follow-up
– slučaju da se članovi obitelji žale na spoznajne poremećaje ili ako liječnik sumnja na spoznajne poremećaje the case when family members complain of cognitive disturbances or the physician suspects cognitive impairments
– zbog zaposlenja/umirovljenja uzrokovanih onesposobljenošću when getting employed or retired due to invalidity
– određivanju nadležnosti / when detrmining legal capacity

najne posebnosti već i u druge duševne promjene, poglavito depresije.

Karakterizacija i vrednovanje spoznajnih poremećaja u MS su teški i ovise o bolesnikovoj sposobnosti za testiranje, osposobljenosti ispitivača te o spoznajnim poremećajima koji se procjenjuju. Danas se najčešće koristimo različitim standardiziranim, usklađenim serijama testova i grafičkim prikazivanjem rezultata. Ti se rezultati moraju predočiti bolesniku, članovima njegove obitelji i neurologu koji ga prati.

Tradicionalni spoznajni test – Mini Mental State Examination (MMSE) – nije se pokazao specifičnim u MS.[95] Taj test pogodan je za procjenu mentalnoga stanja starijih osoba, otkriva ispade kratkoročna pamćenja i govornih funkcija, dakle poremećaja koji se u MS rijetko pojavljuju.

Rao i sur. primijenili su 31 spoznajni test u 100 MS bolesnika i jednakoga broja kontrolnih ispitanika (tablica 4). Vrijeme rješavanja testova iznosilo je 7 sati. Analizom ukupnoga broja ispitanika, pogrešaka na određenome testu i ukupnoga broja pogrešaka na svim testovima autori su ustanovili da su MS-bolesnici statistički znakovito više griješili nego kontrole: u 4,64 nasuprot 1,13 testova.[53]

Kratka serija testova (screening) obuhvaća 5 najosjetljivijih testova i traje 30-ak minuta. Sastoji se od Selective Reminding Testa, 7/24 Spatial Recall Testa, Paced Auditory Serial Addition Testa, Controlled Oral Word Association Testa te Symbol Digit Modality Testa. Ta serija testova istražuje verbalno i prostorno pamćenje, pažnju i govor. Patološkim se ocjenjuju pogreške u dva testa i više njih te rezultati ispod 5%. Takav screening spoznajnih funkcija u MS-bolesnika ne može zamijeniti složene neuropsihologijske testove koji su prikladniji za procjenu specifičnih spoznajnih poremećaja.

Terapijski postupci u spoznajnim poremećajima u multiploj sklerozi

Dokazi o liječenju specifičnih spoznajnih poremećaja su malobrojni.

Simptomatsko liječenje

Leo i Rao dokazuju pozitivne učinke parenteralne primjene fizostigmina i lecitina na verbalno učenje u MS-bolesnika s poremećajima pamćenja.[96] Oralno uzimanje fizostigmina ne dovodi do sličnog učinka.[97] U otvorenome, 12-tjednom pokusu donezepil (Aricept), inhibitor acetilkolinesteraze, u dozi od 5 do 10 mg u kohorti od 17 MS-bolesnika pokazao je »poboljšanje spoznajnih funkcija«.[98] Amantadin djeluje povoljno na poremećaje selektivne pažnje/brzine obrade informacija, ali ne i na ostale spoznajne smetnje u MS-bolesnika s dokazanim umorom.[99] U malome, slučajnome uzorku MS-bolesnika, dvostruko slijepom i placebom kontroliranom istraživanju, 4-aminopiridin poboljšao je, ali statistički neznakovito, obradu informacija i vizualno-prostorno pamćenje.[100] Parenteralno davanje metilprednizolona u liječenju pogoršanja MS pokazalo je tek prolazno povoljan utjecaj na eksplicitno pamćenje.[101]

Simptomatska terapija, izgleda, ima prije specifični nego ukupni utjecaj na spoznajne poremećaje MS-bolesnika.

Imunosupresivno aspecifično liječenje

Ciklosporin nije učinkovit u brzini obrade informacija u KP-obliku MS.[102] U ispitivanju 60 bolesnika s progresivnom MS i umjerene do ozbiljne nesposobnosti metotreksat je u dozi od 7,5 mg na tjedan tijekom dvije godine doveo, uz smanjenje stope pogoršanja, do privremenog poboljšanja selektivne pažnje/brzine obrade informacija.[103]

Imunomodulirajuće aspecifično i specifično liječenje

Istraživanja o nepovratnu presjeku aksona u ranoj fazi MS ističu potrebu i važnost liječenja MS-bolesnika već u najranijim fazama bolesti. Neuropsihologijsko testiranje u toj fazi bolesti sigurno olakšava takvu odluku.

Interferon β-1b (Betaferon »Schering«) poboljšava vizualno pamćenje, a neznatno i složene procese pažnje u MS-bolesnika RR-oblika.[104] Rezultate tog istraživanja valja uzeti s oprezom, jer je broj ispitanika bio malen, a prije istraživanja nisu ispitivane spoznajne funkcije. Fischer i sur. primjenjujući interferon β-1a (Avonex »Biogen«), u velikome uzorku MS-bolesnika, dokazuju povoljan učinak lijeka na procese pažnje i pamćenja s poboljšanjem vizualno-prostornih i izvršnih funkcija.[12] Interferon β-1b usporava progresiju spoznajnih disfunkcija neovisno o tijeku bolesti.[105] Naše desetogodišnje iskustvo s biološkim inačicama interferona β u terapiji MS govori za mogući korisni učinak tog lijeka na spoznajne funkcije u RR MS-bolesnika, te za odsutnosti suodnosa između MR-nalaza i rezultata neuropsihologijskih testova (Sepčić, neobjavljeno priopćenje). Glatiramer acetat (Copaxone »Teva«) nema povoljan utjecaj na spoznajne funkcije u MS-bolesnika.[106]

Rehabilitacija spoznajnih poremećaja

Spoznajni poremećaji ograničavaju dobrobiti rehabilitacijskih postupaka. U literaturi pristupi rehabilitaciji tih poremećaja nisu uvijek dobro potkrijepljeni.[107,108]

Rehabilitacija spoznajnih poremećaja u MS-bolesnika odražava se u prvome redu poboljšanjem pažnje. Skupina od 22 MS-bolesnika podvrgnuta tijekom 18 tjedana vježbama pažnje pokazivala je nepromijenjen pozitivan utjecaj tijekom 9 sljedećih tjedana.[109] U drugome šestotjednom istraživanju rehabilitacija spoznajnih ispada poboljšala je selektivne funkcije u MS-bolesnika. Poboljšanje je trajalo 6 mjeseci.[110] Dugotrajna grupna psihoterapija također pokazuje povoljne učinke na verbalno učenje i apstraktno razmišljanje.[111] Benedict i sur. podupiru neuropsihologijsko savjetovanje za MS-bolesnike sa spoznajnim i behaviorističkim poremećajima.[112] Rehabilitacijski terapijski postupci te razgovor s bolesnikom i njegovom bližom okolinom uz terapiju lijekovima uvelike poboljšavaju kvalitetu života MS-bolesnika, napose onih s progresivnim ispadima spoznajnih funkcija.

Izradu rada pomogli su:

Projekt Sveučilišta u Trstu, Italija, MURST R 1996 2/09/01 cod271 i Projekt Ministarstva znanosti Republike Hrvatske broj 062015

LITERATURA

1. *Sepčić J.* Demijelinizacijske bolesti. U: Barac B., ur. Neurologija. 2. izd. Zagreb: Naprijed; 1992, str. 370–83.
2. *Fischer JS, Foley FW, Aikens JA i sur.* What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. J Neurol Rehab 1994;8:151–64.
3. *Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS i sur.* Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. J Consult Clin Psychol 1985;53:103–10.
4. *Rao SM, Leo GJ, Bernardin L i sur.* Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Frequency, patterns and prediction. Neurology 1991;41:686–91.
5. *Parsons OA, Hammeke TA, McQuillen MP.* Impairment of abstracting ability in multiple sclerosis. J Nerv Ment Dis 1957;125:221–4.
6. *Staples D, Lincoln NB.* Intellectual impairment in multiple sclerosis and its relation to functioal abilities. Rheumaol Rehab 1979;18:153–60.
7. *Bertando P, Maffei C, Ghezzi A.* A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. Acta Psychiatrica Belgique 1983;13:13–21.
8. *Peyser JM, Edwards RR, Poser CM, Felskov SB.* Cognitive function in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 1980;37:577–9.
9. *Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP. Khatry BO, Loyd D.* Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1984; 41:624–31.
10. *De Smedt L, Severts M, Geutjens J, Medaer R.* Intellectual impairment in multiple sclerosis. U: Gonsette RF, Delmotte P, i sur. ur. Immunological and clinical aspects of multiple sclerosis. Lancaster: MTP Press Limited, 1984, str. 342–5.
11. *Lyon-Caen O, Jourent R, Hauser S, Chaunu MP, Benoit N, Widlocher D.* Cognitive functions in recent onset demyelinating diseases. Arch Neurol 1986;43:1138–41.
12. *Fischer JS, Priore LD, Jacobs LD i sur*. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neuropsychological effects of interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2000;48:885–92.
13. *Cummings JL, Benson DF.* Dementia: a clinical approach, 2. izd. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992.
14. *Amato MP, Ponziani G, Pracucci G i sur.* Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. Arch Neurol 1995;52:168–72.
15. *Grant I, McDonald WI, Trimble MR i sur.* Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:250–5.
16. *Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA.* Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic-progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1988;45:611–9.
17. *Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, Reich P.* Memory impairment in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:566–86.
18. *Wishart H, Sharpe D*. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: A quantitative review. J Clin Exp Neuropsychol 1997;6:810–24.
19. *Rao SM, Grafman J, DiGulio D i sur*. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic, encoding and implicit learning. Neuropsychology 1993;7:364–74.
20. *Arnett PA, Rao SM, Grafman J i sur.* Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. Neuropsychology 1997;11:535–44.
21. *Beatty WW, Wilbanks SL, Blanko CR, Hames KA, Tivis R, Paul RH.* Memory disturbances in multiple sclerosis. Reconsideration of patterns of performance on the Selective Reminding test. J Clin Exp Neuropsychol 1996;18:56–62.
22. *Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW.* Autobiographical memory in multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 1997;3:246–51.
23. *Chelune G, Stone L, Feisthamel K, Pelo D, Rudick R.* Selective memory deficits in multiple sclerosis as a function of gender and disease course. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S133.
24. *Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA.* Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Int J Clin Neuropsychol 1990;12:166–72.
25. *Jančuljak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G.* Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. Neurol Croat 2001; 50(Suppl.1):S25.
26. *Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C.* Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic-rogressive multiple sclerosis. Neurology 1988;8:1826–9.
27. *Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J.* Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. Brain 1994;117:1115–26.
28. *Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK.* Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. Brain 1989;112:361–74.
29. *Kail R.* Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1998;20:98–106.
30. *Litvan I, Grafman J, Venderell P i sur.* Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. Arch Neurol 1988;45:607–10.
31. *Litvan I, Grafman J Venderell P, Martinez JM.* Slowed information processing in multiple sclerosis. Arch Neurol 1988;45:281–5.
32. *Rao SM, St. Aubin-Fabert P, Leo GJ.* Information processing speed in patients with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:471–7.
33. *Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D.* Cognitive disturbance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 1989;46:1113–9.
34. *Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G i sur.* Executive functions in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain 1997;120:15–26.
35. *Deloire M, Salort E, Bounet M, Arese P, Verley Y, Arimone C i sur.* Cognitive dysfunction is correlated with diffuse structural brain abnormalities in early relapse-emitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2003;9 (Suppl.1):S134.
36. *Beatty WW, Monson N.* Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. J Int Neuropsychol Soc 1996;2:134–40.
37. *Kujala P, Portin R, Ruutiainen J.* Memory deficits and early cognitive deterioration in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1966;93:329–35.
38. *Beatty WW, Monson N.* Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1994;16:165–72.
39. *Amstrong C, Onishi K, Robinson K i sur.* Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: two subtypes of defective memory mechanisms. Neuropsychologia 1996;34:853–862.
40. *Beatty WW.* Memory and frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115(S):38–41.
41. *Troyer AK, Fisk JD, Archibald CJ, Ritvo PG, Murray TJ.* Conceptual reasoning as a mediator of verbal recall in patients with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1996;18:211–9.
42. *Possa MF, Falantano M, Annovazzi P, Altamura C, Arcari C, Barbieri A i sur.* A case control study in MS patients with or without executive disfunction. Multiple Sclerosis 2003;9 (Suppl 1):S133.
43. *Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A i sur.* MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115:S59–65.
44. *Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Gosdberg H, Kuritzky A, Melamed E.* Aphasia in multiple sclerosis: Clinical and radiologic correlations. Neurology 1992;42:2195–7.
45. *Kujala P, Portin R, Ruutianinen J.* Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1996;141:79–86.
46. *Defer GL, Lambert J.* Agraphia in a left handed woman with multiple sclerosis*:* Neuropsychological and magnetic resonance evaluation. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S 137.
47. *Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S.* Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reapprasial after 10 years. Arch Neurol 2001;58:1602–6.
48. *Arnett PA i sur.* Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. Neurology 1994;44:420–5.
49. *Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ i sur.* Cognitive function i primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. Brain 1999;122:1341–8.
50. *Comi G, Filippi M, Martinelli V i sur.* Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115:S66–S73.
51. *Huber SJ, Borstein RA, Rammohan KV i sur.* Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992;4:152–8.
52. *Patti F i sur.* May there exist specific MRI faindings predictive of dementia in multiple sclerosis patients? Functional Neurol 1995;10:83–90.
53. *Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PST, Bernardin L.* Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. Neurology 1989;39:161–6.

54. *Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J i sur.* Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. Neurology 1992;42:1291–5.
55. *Hohol MJ, Gutmann CRG, Orav J i sur.* Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. Arch Neurol 1997;54:1018–25.
56. *Ryan L i sur.* Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images. Neuropsychology 1996;10:176–9.
57. *Rabins PV i sur.* Structual brain correlates of emotional disorders in multiple sclerosis. Brain 1986;109:585–97.
58. *Rao SM i sur.* Chronic progressive multiple sclerosis: relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. Arch Neurol 1985;42:678–82.
59. *Živadinov R, Sepčić J, De Masi R i sur.* A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:773–80.
60. *Miller DH, Grossman RI, Reingold SC i sur.* The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain 1998;121:3–24.
61. *Fox NC, Jenkins R, Leary SM i sur.* Progressive cerebral atrophy in MS. A serial study using registered, volumetric MRI. Neurology 2000;54:807–12.
62. *Inglese M, Rovaris M, Giacomotti L. i sur.* Quantitative brain volumetric analysis from patients with multiple sclerosis: a follow-up study. J Neurol Sci 1999;171:8–10.
63. *Mariani C, Farina E.* Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. J Neurol 1991; 238:395–400.
64. *Comi G, Rovaris M, Falautano M i sur.* A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1999;171:135–44.
65. *Rovaris M, Filippi M, Falautano M i sur.* Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1601–8.
66. *Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N.* Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration and disability matter? Arch Neurol 1990; 47:305–8.
67. *Anzola GP, Bevilacqua L, Cappa SF i sur.* Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:142–5.
68. *Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S i sur.* SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:110–5.
69. *Damian MS, Schilling G, Bachmann G i sur.* White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? Acta Neurol Scand 1994; 90:430–6.
70. *Rovaris M, Filippi M, Minicucci L i sur.* Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000;21:402–8.
71. *Miki Y, Grossman RI, Udupa JK i sur.* Isolated U-fiber involvement in multiple sclerosis. Preliminary observation. Neurology 1998;50:1301–6.
72. *Lazeron RHC, Langdon DW, Filippi M i sur.* Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta) cortical lesion on FLAIR. Multiple Sclerosis 2000;6:280–5.
73. *Kidd D i sur.* Cortical lesions in multiple sclerosis. Brain 1999;122:17–26.
74. *Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A i sur.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. Brain 2003;126(Pt2):433–7.
75. *Filippi M, Rocca MA, Rovaris M.* Clinical trials and clinical pracice in multiple sclerosis: Conventional and emerging magnetic resonance imaging technologies. Current Neurology and Neuroscience Reports 2002; 2(3):267–276.
76. *Rovaris M, Rocca MA, Filippi M.* Magnetic resonance – based techniques for the study and management of multiple sclerosis. British Medical Bulletin 2003;65:133–144.
77. *Filippi M, Tortorella C, Rovaris SM i sur.* Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:157–61.
78. *Simone IL, Tortorella C, Federico F, Liguori M, Lucivero V, Giannini P i sur.* Axonal damage in multiple sclerosis plaques: a combination magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy study. J Neurol Sci 2001;182(2):143–50.
79. *Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C i sur.* Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1609–17.
80. *Davies G, Ramió-Torrentà L, Hadjiprocopis A, Chard D, Griffin CM, Rashid W i sur.* Normal appearing gray and white matter MTR abnormality in early relapsing-emitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2003; 9(Suppl 1):S108–S109.
81. *Filippi M.* Non-conventional MR techniques to monitor the evaluation of multiple sclerosis. Neurological Sciences 2001;22(2):195–200.
82. *Cifelli A, Matthews PM.* Cerebral plasticity in multiple sclerosis: Insights from fMRI. Multiple Sclerosis 2002;8(3):193–9.
83. *Ranjeva J-P, Audoin B, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Ali-Chérif A i sur.* Compensatori cortical activation observed by fMRI during a high cognitive task in the earliest stage of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2003;9 (Suppl 1):S 61.
84. *Brooks DJ, Leendrs KL, Head G, Marshall J, Legg NJ, Jones T.* Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1182–91.
85. *Blikenberg M, Rune K, Jensen CV i sur.* Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfuntion in multiple sclerosis. Neurology 2000;54:558–64.
86. *Paulesu E, Perani D, Fazio F i sur.* Functional basis of memory in multiple sclerosis. A (^{18}F) FDG PET study. Neuroimage 1996;4:87–96.
87. *Derache N, Marié RM, Daniel F, Constans JM, Defer GL.* Cognition in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a psychometric MR and PET study. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S131.
88. *Laloux L, Bensa C, Lebrun C, Bertogliatti C, Faure S, Magnié MN.* Early cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: a visual and auditory electrophysiological investigation. Multiple sclerosis 2003;9 (Suppl 1):S 129.
89. *Marsh GG.* Disability and intellectual function in multiple sclerosis patients. J Nerv Ment Dis 1985;168:758–62.
90. *Ron MA, Callanan MM, Warrington EK.* Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. Psychol Med 1991;21:59–68.
91. *Beatty PA, Gange JJ.* Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. J Nerv Ment Dis 1997;164:42–50.
92. *Cohen JA, Cutter GR, Fisher JS i sur.* Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite as an Outcome Measure in a Phase 3 Clinical Trial. Arch Neurol 2001;58:961–7.
93. *Rudick RA, Cutter GR, Baier M i sur.* Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing multiple sclerosis. Neurology 2001;56:1324–30.
94. *Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA.* Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis. Implication for clinical trial. Arch Neurol 1989;46: 1107–12.
95. *Beatty WW, Goodkin DE.* Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini Mental State Examination. Arch Neurol 1990;47:297–301.
96. *Leo GJ, Rao SM.* Effects of intravenous physostigmine and lecithin on memory loss in multiple sclerosis. Report of a pilot study. J Neurol Rehab 1988;2:123–9.
97. *Unverzagt FW, Rao SM, Antuono P.* Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropscyhol 1991;13:74.
98. *Green YM, Tariot PN, Wishart H i sur.* A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in multiple sclerosis patients associated cognitive impairments. J Clin Psychopharmacol 2000;20:350–6.
99. *Geisler MW, Sliwinski-Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB.* The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. A pilot study. Arch Neurol 1996;53:185–8.
100. *Smits RCF, Emmen HH, Bertelsmann FW, Kulig BM, van Loenen AC, Polman CH.* The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis. A pilot study. Neurology 1994;44:1701–5.
101. *Olivieri RL, Sibilia G, Valentino P, Russo C, Romeo N, Quattrone A.* Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1998;97:366–9.
102. *Multiple Sclerosis Study Group.* Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: A randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. Ann Neurol 1990;27:591–605.
103. *Goodkin DE, Fischer JS.* Treatment of multiple sclerosis with methotrexate. U: Goodkin DE, Rudick RA, ur. Treatment of Multiple Sclerosis: Advances in Trial Design, Results and Future Perspectives. London: Springer, 1996; str. 251–287.
104. *Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS i sur.* Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon β-1b. Neurology 1996;47:1463–8.
105. *Flechter S, Vardi J, Rabey J.* Cognitive function in Interferon β-1b treated MS patients. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S35.
106. *Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD.* Neuropsychological status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer acetate (Copaxone). Arch Neurol 1999;56:319–24.
107. *Rumpf HJ, Wessel K.* Coping pattern and adjustment in multiple sclerosis. Nervenarzt 1995;66:624–9.
108. *Jean VM, Paul RH, Beatty WW.* Psychological and neuropsychological predictors of coping patterns by patients with multiple sclerosis. J Clin Psychol 1999;55:21–6.
109. *Plohman AM, Kappos L, Ammann W i sur.* Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:445–62.
110. *Jonnsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E.* Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1993;88:394–400.
111. *Rodgers D, Khoo K, MacEachen M, Oven M, Beatty WW.* Cognitive therapy for multiple sclerosis: A preliminary study. Altern Ther Health Med 1996;2:70–4.
112. *Benedict RHB, Shapiro A, Priore R, Miller C, Munschauer F, Jacobs L.* Neuropsychological counseling inproves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis 2000;6:391–6.

FARMAKOTERAPIJA ALZHEIMEROVE BOLESTI – PRISTUP TEMELJEN NA DOKAZIMA

PHARMACOTHERAPY OF ALZHEIMER'S DISEASE – AN EVIDENCE BASED APPROACH

MARINA BOBAN, DARIJA MAHOVIĆ-LAKUŠIĆ, TOMISLAV BABIĆ*

Deskriptori: Alzheimerova bolest – farmakoterapija; Medicina temeljena na dokazima

Sažetak. Cilj ovog članka je dati preporuke za pravodobno otkrivanje Alzheimerove bolesti (AB) (temeljno na dokazima), čime se liječnicima određuje smjernice za optimalno prepoznavanje bolesnika s AB. Također, namjera je unificirati dijagnostički plan bolesnika s demencijom u skladu s objektivnim i specifičnim mogućnostima kod nas. Temeljni dijagnostički postupak sastoji se primarno od anamneze i kliničkog pregleda uz racionalnu uporabu neuroimaginga, elektrofizioloških i laboratorijskih postupaka. Primjena ovih smjernica u medicinskoj praksi kod nas bila bi solidan temelj za buduće epidemiološke i kliničke multicentrične studije s ciljem ranog otkrivanja ovih bolesnika.

Descriptors: Alzheimer disease – drug therapy; Evidence-based medicine

Summary. The aim of this article is to provide evidence-based recommendations for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and hereby to give clinican guidelines for optimal detection of patients with AD. Our intention is also to unify diagnostic schemes in accordance with our objective and specific possibilities. Basic diagnostic procedures primarily are anamnesis and clinical examination with rational usage of neuroimaging, electrophysiological and laboratory procedures. Using these guidelines in medical practice in Croatia would be a good basis for future epidemiological and clinical multicentric studies.

Liječ Vjesn 2004;126:211–214

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je degenerativna bolest središnjega živčanog sustava s neujednačenom i kompleksnom simptomatologijom, pa je teško odrediti liječenje koje bi bilo dovoljno djelotvorno u svim oblicima i stadijima bolesti. Sustavna analiza svakog pojedinačnog kliničkog izražavanja bolesti temelj je dobre farmakoterapije. S obzirom na to da većina bolesnika s ovom bolešću pripada tzv. trećoj životnoj dobi, za koju je poznato da konzumira nerazmjerno veliku količinu raznih lijekova, a da im je bubrežni i jetreni klirens fiziološki smanjen, mogućnost nuspojava i interakcija lijekova je golema. Stoga farmakoterapija AB mora biti pažljivo određena ne bi li se postigao maksimalan učinak uz najmanje nuspojava.

Cilj je ovog članka dati pregled relevantnih rezultata kliničkih istraživanja na polju farmakoterapije AB te na temelju njih izraditi algoritam za racionalno liječenje ove bolesti u svakodnevnoj liječničkoj praksi poštujući specifičnosti u Hrvatskoj.

Koncepcija farmakoterapije Alzheimerove bolesti podrazumijeva prevenciju neurodegeneracije, simptomatsko liječenje bolesti te liječenje komplikacija bolesti.

Prevencija neurodegeneracije

Epidemiološka i klinička zapažanja upućuje da bi neke poznate supstacije, a koje se rabe u liječenju različitih drugih stanja i bolesti, mogle imati neuroprotektivni učinak u Alzheimerovoj bolesti. To prije svega vrijedi za nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), budući da bolesnici s reumatoidnim artritisom koji dugi niz godina uzimaju NSAIL značajno rjeđe obolijevaju od Alzheimerove bolesti.[1,2] Istraživanja djelovanja antiinflamatornih lijekova baziraju se na pretpostavci da su upalni procesi donekle odgovorni za patohistološke promjene viđene u Alzheimerovoj bolesti, osobito za nastanak senilnih plakova. Ograničavajući učinak u istraživanju NSAIL jest njihova toksičnost, ponajprije na gastrointestinalni sustav, pa je njihova efikasnost u prevenciji AB još uvijek nepoznata. Na temelju dosadašnjih kontroliranih kliničkih studija čini se da liječenje NSAIL-om nema opravdanja u već manifestne AB.[3] Zadnjih nekoliko godina pojavom manje toksičnih pripravaka, poput selektivnih inhiborta ciklooksigenaze 2 (COX 2-inhibitori), NSAIL se ponovno široko razmatraju kao neuroprotektivna sredstva.[4] U tijeku su kliničke studije s COX 2-inhibitorima u liječenju i prevenciji AB. Od ostalih mogućih neuroprotektiva treba spomenuti estrogene, preparate gingka, vitamin E, selegilin, a u novije vrijeme i statine. Ni za jedan od ovih preparata nema dovoljno uvjerljivih dokaza da bi bili korisni u prevenciji AB s obzirom na to da su za neke, poput estrogena, rezultati kliničkih studija kontradiktorni,[5–9] dok za druge, poput vitamina E i selegilina, postoje ozbiljne metodološke zamjerke na provedene kliničke studije na temelju kojih su ove supstancije shvaćene kao mogući neuroprotektivi u AB.[10] Dosadašnje randomizirane kontrolirane kliničke studije (RKS) govore u prilog skromnog učinka ekstrakta gingko bilobe na kognitivne funkcije, no čini se da nema zadovoljavajući učinak na globalne funkcije.[11] Opisano je nekoliko bolesnika sa spontanim intrakranijalnim i intraorbitalnim krvarenjima tijekom uzimanja gingka, ali sigurna uzročno-posljedična povezanost nije dokazana. Sudeći prema dosadašnjim spoznajama, a uzimajući u obzir cijenu supstancije, nije opravdano savjetovati uzimanje gingka ni u prevenciji ni u liječenju AB. Mogući neuroprotektivni učinak statina tek treba potvrditi u RKS s obzirom na to da trenutno postoje samo anegdotalna izvješća koja govore u prilog tomu.[12]

Preporuka za promjenu neuroprotektiva u AB: S obzirom na to da trenutno nema dokaza koji pokazuju da pojedine supstancije s tzv. neuroprotektivnim učinkom imaju bolji učinak od placeva u prevenciji, modifikaciji tijeka bolesti ili kauzalnom liječenju AB, njihova upotreba za sada nije opravdana.

Simptomatsko liječenje bolesti

Današnja koncepcija simptomatskog liječenja AB svodi se na liječenje kognitivnog propadanja, liječenje smetnja ponašanja i promjena ličnosti, kao i liječenje komplikcija. Prilikom izbora lijekova treba voditi računa da pozitivan učinak lijekova na neke simptome AB može istodobno uvjetovati pogoršanje

* **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (Marina Boban, dr. med.; Darija Mahović-Lakušić, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Babić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. T. Babić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

drugih simptoma. Također treba znati da je bolesnik nekritičan prema svojoj bolesti pa je stoga upitna i suradnja pri uzimanju lijekova, pogotovo ako se razvijaju nuspojave koje dodatno utječu na kvalitetu života i bolesnika i njegovih skrbnika. Stoga prije početka lječenja treba pažljivo procijeniti korist i moguću štetu tih lijekova.

Liječenje intelektualnog propadanja

Od mnoštva supstancija koje su u zadnjih 15-ak godina ispitivane u RKS za ovu indikaciju samo je nekoliko njih, iz skupine inhibitora acetilkolinesteraze s centralnim djelovanjem (takrin, donepezil, rivastigmin i galantamin), pokazalo zadovoljavajući učinak. Takrin, koji je bio prvi odobren za liječenje intelektualnog propadanja u svijetu, sve se rjeđe upotrebljava, pronajprije zbog svoje hepatotoksičnosti koja, međutim, nije zapažena u ostalih inhibitora kolinesteraze s centralnim djelovanjem. U Hrvatskoj je iz ove skupine lijekova odobren jedino donepezil. Njegova djelotvornost na kognitivne funkcije u bolesnika s blažim do srednje teškim stadijem bolesti zadovoljavajuće je dokumentirana u kontroliranim kliničkim studijama.[13–15] S obzirom na relativno visoku cijenu u većini se europskih zemalja propisuje na teret zdravstvenog osiguranja uz različita ograničenja, kako bi njegov *cost-benefit* bio optimalan. Prema našim iskustvima donepezil je djelotvoran u oko 20% bolesnika s Alzheimerovom bolešću. Ako se kod njih psihometrijskim mjerenjima provedenim 6–12 tjedana od početka liječenja utvrdi poboljšanje kognitivnih funkcija, terapiju ima smisla nastaviti. Donepezil, kao i ostale inhibitore kolinesteraze centralnog djelovanja, ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti, pluća, težim poremećajima srčanog ritma, aktivnim peptičkim ulkusom ili hipertrofijom prostate, a vrlo je upitna njegova opravdanost u akutno ili kronično uznemirenih bolesnika, kao i onih s halucinacijama i paranoidnim idejama. Bolesnici uglavnom dobro podnose donepezil. U početku liječenja moguće su gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, abdominalni grčevi) koje je donekle moguće izbjeći postepenim uvođenjem lijeka. Potrebno je postepeno povisivati dozu i u slučaju ponovnog uvođenja inhibitora kolinesteraze u terapiju kako bi se izbjegle potencijalno fatalne nuspojave.[16] Gastrointestinalne nuspojave su rijetko razlog prestanke uzimanja donepezila, nasuprot nuspojavama na središnji živčani sustav (npr. uznemirenost, halucinacije, agresivno ponašanje i konvulzije[17]) zbog kojih oko petine bolesnika prijevremeno prestaje s uzimanjem donepezila. Premda proizvođači inhibitora kolinesteraze u slučaju pojave nuspojava ili nedostatka pozitivnoga terapijskog odgovora opravdavaju zamjenu jednog lijeka drugim, za ovakvo stajalište još nema dovoljno dokaza temeljem RKS.

Opravdanost primjene inhibitora kolinesteraze, ali nedavno odobrenog memantina u uznapredovalom stadju bolesti, usprkos rezultatima RKS,[18,19] više je nego upitna. Razlog tomu su, prije svega, metodološka ograničenja u provođenju ovakvih studija jer mjerni instrumenti, kojima se ocjenjuje učinak lijeka na kognitivne i globalne funkcije, nisu dovoljno osjetljivi za ovako teške bolesnike. Također je zbog teškog kognitivnog deficita pitanje na koji se način dobiva suglasnost bolesnika za sudjelovanje u studiji i nije li time narušen princip nepristranosti obitelji bolesnika i istraživača na rezultate liječenja i sudjelovanja u studiji.

Preporuke: Opravdano je propisati donepezil u dozi od 5 mg na dan u bolesnika s blagim do srednje teškim kognitivnim poremećajem u okviru Alzheimerove bolesti koji nije kompromitiran smetnjama ponašanja ili ličnosti. Potrebno je nakon 6 tjedana liječenja provesti detaljan pregled kognitivnih sposobnosti te ovisno o rezultatu razmotriti daljnju opravdanost liječenja donepezilom. Ako se nastavi s liječenjem, potrebno je opetovano praćenje kognitivnih sposobnosti svakih 12 tjedana. Pri tome lijek ima smisla propisivati dokle god je rezultat psihometrijskih i globalnih kognitivnih testova jednak ili bolji u usporedbi s onim na početku liječenja. U slučaju razvoja nuspojava i smetnja ponašanja i ličnosti treba pažljivo procijeniti opravdanost daljnje primjene donepezila.

Liječenje poremećaja ponašanja i ličnosti

U 60–70% bolesnika tijekom napredovanja bolesti dolazi do smetnja ponašanja i ličnosti od kojih su najčešće apatija, depresija, psihomotorički nemir, halucinacije, lutanje, paranoidna psihoza itd.

U ovih bolesnika nužno je razmotriti mogućnost nemedikamentnog liječenja. Primjerice, bilo koji čimbenik okoline, koji bi mogao dovesti do pogoršanja trebao bi biti uklonjen. Bitno je saznati od bolesnikovih bliskih prijatelja, rođaka ili skrbnika o postupcima koji su prehodno pomagali u rješavanju tih smjetnja.

Uloga lijekova u zbrinjavanju ovih smetnja često je prenaglašena pa otuda nerijetko nastupa razočaranje liječnika, ali i obitelji bolesnika. Kao i uvijek u liječenju, i ovdje treba osobito kritički razmotriti koristi i štete od propisivanja pojedinog lijeka.

Kliničke studije opisuju koristan učinak inhibitora kolinesteraze u zbrinjavanju blažih smetnja ponašanja[28] u bolesnika s Alzheimerovom demencijom. Radi se međutim o usputnom zapažanju, budući da ni tjedna od ovih studija nije bila dizajnirana s tim ciljem pa možemo sa sigurnošću zaključiti da trenutno nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili korisnost inhibitora kolinesteraze u zbrinjavnaju poremećaja ponašanja u bolesnika s Alzheimerovom bolesti.

Psihoza se pojavljuje u 20–40% ovih bolesnika, uglavnom u uznapredovalom stadiju bolesti, a najčešće se iskazuje kao iluzije, halucinacije, ideje odnosa i paranoidne interpretacije.

Od lijekova se najčešće upotrebljava haloperidol. Prosječna je doza održavanja 0,5–2 mg/dan. Čini se da haloperidol ne utječe na uznemirenost, ali dovodi do smanjenja agresivnosti.[21] Većina bolesnika dobro reagira na ovu terapiju bez razvoja značajnih nuspojava. Ipak, usprkos niskoj i stabilnoj dozi, nerijetko se može zamijetiti postupan razvoj ekstrapiramidnih znakova. U tom se slučaju tradicionalno ordiniraju antikolinergici, za što nema nikakva opravdanja, budući da se radi o lijekovima koji akutno pogoršavaju kognitivne sposobnosti, a nerijetko mogu dovesti i do delirija.

U novije se vrijeme, poglavito u anglosaksonskim zemljama, sve više rabi i risperidon, za koji se tvrdi da rjeđe izaziva ekstrapiramidne nuspojave. U studiji koja je uključivala 625 hospitaliziranih bolesnika,[22] u većine bolesnika došlo je do značajnog poboljšanja psihičkih poremećaja mjereno s Behavioural Pathology Alzheimer's desease (BEHAVE-AD23). Procijenjeno je da risperidon smanjuje učestalost psihoze i agresivnost (najjasniji je njegov terapeutski učinak kod simptoma agresije), ali ne smanjuje učestalost smetnja aktivnosti, tjeskobe i fobija. U mnogo više pacijenata razviju se somnolencija (28% vs. 8%), periferni edem (18% vs. 6%) i neželjeni ekstrapiramidni simptomi (21% vs. 7%) uz dozu od 2 mg/dan risperidona nego uz placebo. Učestalost je neželjenih ekstrapiramidnih učinaka bila slična uz liječenje risperidonom 1 mg/dan (15%) i placebom (11%), a viša uz liječenje haloperidolom (22%). U novije vrijeme intenzivno se istražuje djelovanje olanzapina. Opisano je da u dozi od 5 do 10 mg/dan može dovesti do smanjenja zbroja glavnih simptoma[24,25] (nemira agresivnosti, halucinacija, obmana) mjereno s Neurophsychiatric Inventory-Nursing Home scale[26] (43–53% vs. 25% s placebom). Uz terapiju olanzapinom prijavljene su učestalije pojave somnolen-

cije i poremećaja hoda, ali i značajno manje neželjenih ekstrapiramidnih učinaka.

U zadnje se vrijeme spominje i novi lijek sa sličnim djelovanjem kvetiapin (quetiapine).

Djelovanje karbamazepina proučavano je u bolesnika na kućnoj skrbi, starijih od 60 godina s različitim oblicima demencija koji su imali simptome uznemirenosti, napetosti, agresivnosti, nekooperativnosti i uzbuđenja. Karbamazepin je u prosječnoj dozi od 300 mg/dan značajno poboljšao ukupni Brief Psychiatric Rating Scale score[27] u odnosu na placebo[28] ponajprije pozitivnim učinkom na stišavanje uznemirenosti i agresije. Ovaj je učinak bio vidljiv 3 tjedna nakon početka terapije. Najčešće nuspojave bile su ataksija, pospanost, dezorijentiranost i osip.

Malo je uvjerljivih dokaza dobivenih objavljenim RKS koje podupiru rasprostranjenu uporabu antipsihotika u liječenju smetnja ponašanja (npr. nemira, agresije). Ove bi lijekove trebalo rabiti puno rjeđe nego što se to sada čini. Opravdanost njihove upotrebe treba vrlo pažljivo razmotriti imajući u vidu odnos moguće koristi i štete. Liječenje antipsihoticima treba započeti niskim dozama, postupno titrirati do optimalne doze, a potom pri dozi održavanja reevaluirati svaka 4–6 tjedna. U našim uvjetima, s obzirom na odnos cijene i učinka lijeka, prednost u izboru trebalo bi dati haloperidolu.

Akutna psihotična kriza (delirij) zahtijeva puno agresivniji pristup, često uz hospitalizaciju te obavezno brzo sniženje doze antipsihotika čim se simptomi i znakovi psihoze počinju stišavati. Inicijalno je obično dovoljno dati 5–10 mg haloperidola parenteralno. U hospitaliziranih bolesnika regularne doze su, čini se, djelotvornije od onih po potrebi. Tijek akutne psihoze u ovih bolesnika vrlo je varijabilan tako da je obično nužna konzultacija psihijatra.

U bolesnika kod kojih se planira elektivni kirurški zahvat, uvođenje neuroleptika u terapiju nekoliko dana prije planirane opće anestezije smanjuje učestalost jačinu postoperativne smetenosti i uznemirenosti pa bi haloperidol 2×1 mg/dan tri dana prije planiranog zahvata u općoj anesteziji bio od koristi u bolesnika s blažom do srednje teškom AB.

Depresija je vrlo česta u ovih bolesnika. 40–50% bolesnika s demencijom u pojedinim stadijima bolesti pokazuje simptome depresije. Antidepresive bi, upravilu, trebali dobivati bolesnici s uznapredovalom i trajnom depresijom, no oni su od koristi i kada postoji samo anhedonija ili abulija (vodeći simptomi u stanju frontotemporalne degeneracije). Izbor antidepresiva ovisi o mnoštvu čimbenika, uključujući postojanje popratne bolesti ili druge terapije, riziku od suicida i prijašnjem odgovoru na antidepresive. Ipak, općenito uzevši antidepresivi sa sedativnim učinkom su primjereniji u terapiji uznemirenih i tjeskobnih pacijenata, dok bi antidepresive bez sedativnog učinka trebalo rabiti u liječenju povučenih i apatičnih pacijenata. Kod liječenja depresije u bolesnika s AB prednost pred tricikličkim antidepresivima imaju selektivni ihibitori ponovne pohrane serotonina (SSRJ), budući da ne dovode do smetenosti bolesnika. Općenito, lijekovi srodni tricikličkim antidepresivima (npr. trazadone) i SSRI (npr. paroksetin) rjeđe dovode do neželjenih antimuskarinskih i kardiovaskularnih učinaka nego stariji triciklički antidepresivi. SSRI bi se trebali davati s oprezom u bolesnika koji uzimaju antiagregacijsku terapiju zbog povećanog rizika od krvarenja. Kao i kod terapije antipsihoticima liječnje bi trebalo započeti nižim dozama te postepeno povisivati dozu do optimalne.

Anksiozno ponašanje je česta pojava u ovih bolesnika, no anksiolitici bi se trebali rabiti s oprezom, kroz kraće vrijeme (do 4 tjedna) i jedino u slučaju intenzivnih i trajnih simptoma. Prema većini autora buspiron je lijek izbora jer, za razliku od benzodiazepina, rijetko uzrokuje paradoksalnu uznemirenost te se nakon početne doze od 2×5 mg/dan može titrirati prema simptomima i nuspojavama koje su u pravilu rijetke. Ako je anksioznost jako izražena, od koristi je propisati 50 mg trazodona prije spavanja, dok je u vrlo teškim slučajevima potrebno liječenje neurolepticima.

Praktična razmatranja o upotrebi lijekova za poremećaje ponašanja

Mnogi od lijekova opisanih u ovom članku nisu odobreni za liječenje smetnja ponašanja ili psihičkih simptoma u bolesnika s demencijom pa se većina njih upotrebljava na temelju anegdotalnih rezultata ili osobnih iskustava liječnika. Takav bi pristup trebalo što je moguće više izbjegavati i orijentirati se ponajprije na rezultate RKS.

Liječenje smetnja ponašanja ili psihičkih poremećaja povezanih s demencijom vrlo je kompleksno i zahtjevno. Prvi korak uključuje liječenje interkurentnih bolesti, imenovanje otegnutih fizičkih i okolišnih čimbenika i primjenu prikladne nemedikamentne intervencije. Pravilo svake medikametne terapije kroničnih stanja je započeti liječenje niskim dozama, pažljivo titrirati do optimalnoga terapijskog odgovora. Trebalo bi težiti monoterapiji gdje god je to moguće.

Antipsihotici se prečesto rabe u bolesnika s demencijom. Malo je uvjerljivih dokaza o opravdanosti njihove uporabe. Važno je naglasiti da promjene ponašanja koje ne predstavljaju opasnost za bolesnika ili okolinu niti uznemiruju bolesnika zahtijevaju minimalnu ili najčešće nikakvu intervenciju. Farmakoterapija je indicirana smao u bolesnika sa značajnim smetnjama. U usporedbi s konvencionalnim antipsihoticima, atipični antipsihotici uzrokuju manje neželjenih ekstrapiramidnih učinaka. Antidepresivi, anksiolitici i hipnotici preporučuju se jedino u slučajevima izrazitih i trajnih simptoma. Lijekove s antikolinergičkim djelovanjem treba izbjegavati. Uloga karbamazepina i inhibitora kolinesteraze u liječenju smetnja ponašanja u Alzheimerovoj bolesti još nije sasvim jasna.

Ostali simptomi i znakovi udruženi s Alzheimerovom bolešću

Poremećaj spavanja u ovih bolesnika posljedica je poremećenog ritma budnosti i spavanja pa je njegovo ponovno uspostavljanje najvažniji cilj liječenja. Zbog toga se kod ovih bolesnika predlaže davanje kratkodjelujućih sedativa – hipnotika kako bi se izbjegla pospanost sljedećeg dana. Kod nas su od tih lijekova dostupni antihistaminik difenhidramin i zolpidem. Difenhidramin je jeftin, s malo nuspojava, ali često nedjelotvoran pa većina bolesnika ubrzo zahtijeva snažnija sredstva poput zolpidema. Međutim, nema lijeka koji može bolesnika brzo uvesti u san i omogućiti mu brzo i potpuno buđenje ujutro, jutarnje pospanosti ili smetenosti. Upotreba benzodiazepina u ovih bolesnika nije opravdana.

Parkinsonizam se obično razvija u kasnijim fazama bolesti (kao komplikacija osnovne bolesti ili nuspojava neuroleptika). Upitno je koliko to dodatno opterećuje bolesnika te ima li smisla medikamentna terapija. Osnovni princip liječenja parkinsonizma je povećanje učinka dopamina na njegove receptore, što se može postići ili prestankom terapije dopaminergičkim antagonistima (neuroleptici) ili davanjem levodope. Povećanje količine dopamina u mozgu bolesnika s Alzheimerovom bolešću može pojačati uznemirenost i smetenost pa bi se uvođenje levodope u ovih bolesnika trebalo razmotriti samo u slučaju pojačanog rizika od padova.

Poremećaj mokrenja u ovih je bolesnika uglavnom centralno uvjetovan pa većina sredstava, koja se inače ordiniraju pri poremećaju mokrenja, budući da djeluju periferno, nemaju značajnu terapijsku ulogu u ovih bolesnika.

Ostali postupci u liječenju

Kirurško liječenje. Ne postoji nijedan kirurški postupak za liječenje Alzheimerove bolesti. Noviji nepotvrđeni izvori tvrde da 'omental transposition' može biti od koristi u Alzheimerovoj bolesti[29] ali je većina stručnjaka prema tome skeptična. U budućnosti bi kirurško liječenje moglo uključivati postupke umetanja neurotropnih čimbenika, kao što je faktor rasta, kako bi se ublažila slika AB.

Dijeta. Ne postoje posebni dijetetski zahtjevi koji bi mogli pomoći u liječenju Alzheimerove bolesti.

Aktivnosti. Bolesnicima s Alzheimerovom bolesti preporuča se i fizička i mentalna aktivnost. Neki stručnjaci[30] preporučuju mentalne poticajne aktivnosti, kao što su puzzle s ukrštanjem riječi i 'brainteasers' čime se prevenira i usporava propadanje kod AB. Te mentalne aktivnosti trebale bi biti prilagođene svojom težinom pacijentu. Poželjno bi bilo da su interaktivne i da su takve da pacijent može prepoznati i ispraviti grešku. Najvažnije čemu se teži jest da ne izazovu frustraciju kod pacijenta i da ga maksimalno motiviraju na angažman.

Edukacija bolesnika. Neki istraživači tvrde da edukacija ima protektivnu ulogu, tj. sprečava razvoj AB.[31] Pojedinci s niskim stupnjem edukacije i mentalne/intelektualne aktivnosti navodno imaju veći rizik od razvoja AB i manje funkcionalne rezerve za prikrivanje kognitivnih učinaka i učinaka ponašanja koji nastaju kao posljedica AB. Ove pretpostavke moraju bit znanstveno procijenjene kako bi se, ako su točne, mogli kreirati kognitivni i bihevioralni postupci u poboljšanju simptoma AB.

Intelektualni poremećaji su važan uzrok prometnih nezgoda pa je savjetovanje o tom problemu važan dio postupaka u bolesnika s demencijom. Procjena o sposobnosti upravljanja motornim vozilom trebala bi se postaviti na temelju trenutnog intelektualnog stanja i prema eventualnim prethodnim prometnim nesrećama koje je bolesnik doživio. Posebna bi se pažnja trebala posvetiti određenim funkcijama (vidnoprostornim i vidnoperceptivnim funkcijama, funkcijama frontalnog režnja, praksiji i pažnji). U pravilu bi se bolesnik s dijagnozom Alzheimerove bolesti trebao suzdržati od upravljanja motornim vozilom.

Zaključak

Pokazalo se da je kombiniranje i medikamentnih i bihevioralnih postupaka korisno u liječenju Alzheimerove bolesti, premda je učinak često skroman, a katkada i obeshrabruje, budući da trenutno nema postupka koji mogu preventirati, usporiti ili izliječiti AB. Ipak ne treba zanemariti dosege simptomatske terapije, koja u odabranih bolesnika i uz racionalnu primjenu može katkada dati zadivljujuće, premda, nažalost, prolazne rezultate. Svi koji se bave farmakoterapijom AB moraju imati u vidu da bolesnici ne reagiraju jednako na lijekove te da uvijek treba razmotriti alternativni terapijski pristup, ako prvi ne da zadovoljavajući učinak, bilo zbog nuspojava ili zbog nedostatnog djelovanja. Premda nema izliječenja, uspjeh farmakoterapije ovisi o uigranosti timova neurologa i psihijatra. Zbog činjenice da će se prevalencija Alzheimerove bolesti udvostručuje svakih pet godina, istraživanja patofiziološkog mehanizma bolesti te adekvatna farmakoterapija jedni su od najvećih prioriteta suvremene biomedicine.

LITERATURA

1. *Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes, AW, Breteler MM, Hofman A*. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The RotterdamStudy. Neurology 1995;45:1441–5.
2. *McGeer PL, Schulzer, M, McGeer EG*. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996;47:425–32.
3. *Tabet N, Feldman H*. Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD003673.
4. *Hawkey CJ.* COX-2 inhibitors. Lancet 1999;353:307–14.
5. *Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brine PC, Tangalos EG, Kokmen E*. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. Neurology 1999;52:965–70.
6. *Costa MM, Reus VI, Wolkowitz OM, Manfredi F, Lieberman M*. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in memory-impaired postmenopausal women. Biol Psychiatry 199;46:182–8.
7. *Maki P, Hogervorst E*. The menopause and HRT. HRT and cognitive decline. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003;17:105–22.
8. *Geerling MI, Launer LJ, de Jong FH i sur*. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. Ann Neurol 2003; 53:607–15.
9. *Kesslak JP.* Can estrogen play a significant role in the prevention of Alzheimer's disease? J Neural Transm Suppl 2002;227–39.
10. *Sano M, Ernesto C, Thomas RG i sur*. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl. J Med 1997;336:1216–22.
11. *Itil TM, Eralp, E, Ahmed I, Kunitz A, Itil KZ*. The pharmacological Effects of gingko biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. Psychopharmacol Bull 1998;34:391–7.
12. *Scott HD, Laake K*. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD003160.
13. *Rogers SL, Farlow MR, Mohs R*. A 24-week, double blind placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1998;50:136–45.
14. *Burns A, Rossor M, Hecke J*. The effect of donepezil in Alzhemer's disease – results from a multinational trial. Dementia Geriatr Cognit Disord 1999;10:237–44.
15. *Birks JS, Melzer D*. The efficacy of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review) In: The Cochrane Library Issue 4 1998, Oxford: Update Software.
16. *Babic T, Banfic L, Papa J, Barisic N, Jelinčic, Z, Zurak N*. Spontaneous rupture of oesophagus (Boerhaave's syndrome) related to rivastigmine. Age Ageing 2000;29:370–1.
17. *Babic T, Zurak N*. Convulsions induced by donepezil, J Neurol Psychiat Neurosurs 1999;66:410.
18. *Tariot PN, Jakimovich L*. Donepezil use for advanced Alzheimer's disease-a case study from a long term care facility. J Am Med Dir Assoc. 2003;4:216–9.
19. *Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E*. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001;57:613–20.
20. *Olin J, Schneinder L*. Galantamine for Alzheimer's disease. Cochrane Dtabase Syst. Rev. 2002;(3):CD001747.
21. *Lonergan E, Luxenberg J, Colford J*. Haloperidol for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002852.
22. *Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M*. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry 1999;60:107–15.
23. *De Deyn PP, Wirhing WC*. Scales to assess efficacy and safety of pharmocologix agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. J Clin Psychiatry 2001;62:19–22.
24. *Street JS, Clark WS, Kadam DL i sur*. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behevioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. Int J Feriatr Psyciatry 2001;16:S62–70.
25. *Street JS, Clark WS, Gannon KS i sur*. Olanzapine treatment of phychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57:968–76.
26. *Wood S, Cummings JL, Hsu MA i sur*. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement. Am J Geriatr Psychiatry. 2000;8:75–83.
27. *Ballesteros Rodriguez J, Martinez Pena L, Martin Carrasco M, Ibarra Gandiaga N, Bulbena Vilarrasa A*. (Assessment of the Life Skills Profile and the Bries Psychiatric Rating Scale as predictors of the length of psychiatric hospitalization) Actas Esp Psiquiatr 2002;30:225–32.
28. *Tariot Pn, Erb R, Podgorski CA i sur*. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. Am J Psychiatry 1998;155:54–61.
29. *Goldsmith HS*. Treatment of Alzheimer's disease by transposition of the omentum. Ann N Y Acad Sci. 2002;977:454–67.
30. *Reichard CC, Camp CJ, Strub RL*. Effects of sudden insight on long-term sentence priming in Alzheimer's disease. J Clin Exp Neurophsychol 1995;17:325–34.
31. *Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Ogrocki PK*. Effects of educational attainmnet and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. Int Psychogeriatr 2002;14:347–63.

PSIHIJATRIJSKA EPIDEMIOLOGIJA U HRVATSKOJ

PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY IN CROATIA

NINOSLAV MIMICA, VERA FOLNEGOVIĆ-ŠMALC*

Deskriptori: Mentalni poremećaji – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Psihijatrijska epidemiologija relativno je mlada medicinska disciplina koja unosi temeljna načela klasične epidemiologije u izučavanje psihičkih poremećaja. Začetak psihijatrijske epidemiologije u Hrvatskoj vezan je uz Kraljevski zemaljski zavod za umobolne u Stenjevcu (današnja Psihijatrijska bolnica Vrapče u Zagrebu), koji je od svojih početaka posebnu pozornost posvećivao medicinskoj statistici odnosno psihijatrijskoj epidemiologiji. U susret 125. obljetnici postojanja i kontinuiranog rada te najstarije namjenski građene i najveće psihijatrijske ustanove u Hrvatskoj, autori donose povijesni pregled tog važnog područja psihijatrije prateći hrvatsku publicistiku i stručno-znanstveni rad hrvatskih autora. Većina objavljenih radova odnosi se na epidemiologiju endogenih psihoza, tj. shizofrenije, ali obrađuje se i epidemiologija alkoholizma, malignog neuroleptičkog sindroma te u zadnje vrijeme i posttraumatskoga stresnog poremećaja.

Descriptors: Mental disorders – epidemiology; Croatia – epidemiology

Summary. Psychiatric epidemiology is a relatively young medical discipline which brings up basic principles of classic epidemiology in research of mental disorders. Beginnings of psychiatric epidemiology in Croatia have its roots in the Royal Institute for Mentally Ill in Stenjevec (Kraljevski zemaljski zavod za umobolne u Stenjevcu) (today's Psychiatric Hospital Vrapče in Zagreb), which from its early days, pays special care to medical statistics e.g. psychiatric epidemiology. In anticipation of the 125th anniversary and 125 years of continuous work of this biggest psychiatric institution in Croatia, authors are presenting the review of this important field of psychiatry, through Croatian publications and professional-scientific work of Croatian authors. The majority of publications are dealing with epidemiology of endogenous psychoses e. g. schizophrenia, but epidemiology of alcoholism, neuroleptic malignant syndrome and (in recent time) posttraumatic-stress disorder are alfo present.

Liječ Vjesn 2004;126:215–220

Psihijatrijska epidemiologija znanstvena je disciplina koja proučava učestalost i raspodjelu pojedinih mentalnih bolesti u različitim populacijama.[1] Relativno je to nova medicinska disciplina, koja unosi temeljna načela klasične epidemiologije u izučavanje psihičkih poremećaja. Ona je dio populacijske medicine koja uz izučavanje osnovnih epidemioloških pokazatelja (incidencije, prevalencije, rizika od razbolijevanja, letaliteta) i pokazatelja organizacije psihijatrijske službe (broja postelja, liječnika, dužine hospitalizacije, postotka dana provedenih u bolnici tijekom jedne godine i slično) izučava elemente prijenosa pojedinca na društvo i obratno te na taj način predstavlja osnovni model za razvoj psihijatrije u zajednici. Psihijatrijska epidemiologija daje parametre za evaluaciju terapijskih postupaka te za planiranje i organizacije psihijatrijske službe, ali i za znanstvena istraživanja etioloških čimbenika pojedinoga psihičkog poremećaja.[2]

Važne publikacije iz kojih se može sagledati cjelokupni opus hrvatskih autora koji su pisali iz područja psihijatrijske epidemiologije, a koje su upotrijebljene i prilikom ovog preglednog članka jesu: Bibliografija publiciranih radova suradnika Psihijatrijske bolnice Vrapče 1885–1979.[3] Bibliografija publiciranih radova liječnika i suradnika Kliničke psihijatrijske bolnice Vrapče 1979–1989.[4] Bibliografija medicinske periodike SFRJ za 1966.[6] Bibliografija medicinske periodike Jugoslavije za 1967.[7] Bibliografija Liječničkog vjesnika 1877–1977.[8] Jugoslavenska bibliografija alkoholizma,[9] Jugoslavenska bibliografija alkoholizma II.[10] Jugoslavenska bibliografija alkoholizma III,[11] Jugoslavenska bibliografija alkoholizma IV 1973–1976. (sa suplementom 1969–1973. za 3. vol).[12] Također o ovoj temi može se čitati i u preglednim radovima N. Peršića o povijesti hrvatske psihijatrije[13,14] te u knjizi S. Sirovice.[15]

Epidemiološka istraživanja shizofrenije (»endogenih psihoza«)

Shizofrenija je paradigma klasične duševne bolesti s relativno visokom incidencijom te često kroničnim tijekom i bizarnim kliničkim slikama, pa stoga ne čudi da je i danas glavni izazov za psihijatrijske epidemiologe. Tomu u prilog govore i radovi iz psihijatrijske epidemiologije u Hrvatskoj, iz kojih se vidi da su istraživanja mahom bila usmjerena na shizofreniju.[2]

Prve podatke o broju duševnih bolesnika i o vrsti duševnih bolesti na području Hrvatske, Slavonije i Dalmacije nalazimo u »Liečničkom viestniku«, u godišnjim izvješćima zemaljske vlade. Od 1880. godine pa nadalje objavljuje se »Godišnje izviešće kr. zemaljskog zavoda za umobolne u Stenjevcu« (današnja Psihijatrijska bolnica Vrapče u Zagrebu). Ta godišnja izvješća daju nam prve detaljne i relativno potpune statističke podatke o raznim obilježjima bolesnika liječenih u Zavodu, a osvrt na to objavio je B. Šubić prigodom obilježavanja 100. obljetnice Psihijatrijske bolnice (PB) Vrapče.[16]

Prvim publiciranim radovima iz područja psihijatrijske epidemiologije u Hrvatskoj možemo smatrati »Zdravstvena izvješća« I. Žirovića iz 1908. i 1909. godine,[17,18] a tiskana su u posebnim knjižicama na hrvatskom i njemačkom jeziku s velikim brojem preglednih tablica. Između ostalog tu je i prvi epidemiološki prikaz suicida psihijatrijskih bolesnika u nas.[18]

* **Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Psihijatrijska bolnica Vrapče** (dr. sc. Ninoslav Mimica, dr. med.; prof. dr. sc. Vera Folnegović-Šmalc, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Mimica, Klinički odjel opće psihijatrije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Bolnička cesta 32, 10090 Zagreb

Primljeno 28. studenoga 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

Početkom 20. stoljeća prevladava mišljenje da u sjeverozapadnom teritoriju Hrvatske, tj. na Istarskom poluotoku i u Hrvatskom primorju postoji veća prevalencija mentalnih poremećaja nego u preostaloj Hrvatskoj. Te su tvrdnje u početku bile utemeljene na izrazito većem broju psihijatrijskih postelja u tim regijama u usporedbi s drugim dijelovima Hrvatske.[19,20]

Već u početku 30-ih godina prošlog stoljeća M. Geratović provodi studiju herediteta u shizofreniji na otoku Krku.[21] U to doba javljaju se i epidemiloški radovi A. Kuljženka,[22–25] a njegovim radom hrvatska psihijatrijska statistika, tj. epidemiologija dobiva čovjeka koji će se tom poslu posvetiti do kraja života te koji će svojim radovima zainteresirati i privući međunarodnu znanstvenu javnost za buduća terenska epidemiološka istraživanja. Naime, Kuljženko je prvi 1933. godine objavio da je u Hrvatskoj shizofrenija uz sjevernu jadransku obalu relativno češća nego u kontinentalnom dijelu, a nakon što je u analizi bolničke populacije našao više stope shizofrenije u spomenutim regijama.[23]

Prva bolnička statistika za godine 1927–1932. također je upozorila na više stope stacionarnih mentalnih bolesnika rođenih u tom dijelu Hrvatske,[26] a podaci o otpustima iz psihijatrijskih ustanova za 1959/60. godinu, kao i bolesnicima zatečenim cenzusom dana 15. kolovoza 1962. godine, pokazali su da je stopa prijma shizofrenih na bolničko liječenje u populaciji Istre i Hrvatskog primorja gotovo dvostruko viša nego u ostalom dijelu Hrvatske.[19,27,28]

Tijekom 1950. godine, Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti provela je istraživanje zdravlja te socijalnog i kulturnog stanja na otoku Susku, a što je također uključivalo i psihijatrijski pregled populacije. U toj relativno maloj, autohtonoj i izoliranoj populaciji izloženoj intenzivnoj emigraciji u Sjedinjene Američke Države (SAD), prevalencija za shiozofreniju iznosila je 1,1%, za manično-depresivnu psihozu 0,6%.[29]

Prigodom 75. obljetnice PB Vrapče S. Župić iznosi soje viđenje života i rada Bolnice u proteklih tričetvrt stoljeća te na kraju apelira na hitnu pomoć Ustanovi koju je ona zavrijedila jer bez nje neće moći dalje izdržati.[30]

U svrhu provjere Kuljženkove hipoteze u Školi narodnog zdravlja »Andrija Štampar« i Zavodu za zaštitu zdravlja Hrvatske, a u suradnji sa Školom narodnog zdravlja John Hopkins iz Baltimorea (SAD), započeta su 1961. godine terenska istraživanja uz promjenu modernih i standardiziranih epidemioloških metoda.[31–35] Većina daljnjih istraživanja temeljila se na Registru psihotka SR Hrvatske,[36,37] koji je 1961. godine osnovao Ž. Kulčar sa sur.,[38,39] odmah nakon što su se prvi takvi registri pojavili u SAD-u.[40] Osnivanje Registra psihotika SR Hrvatske bilo je stvaranje populacijskog registra među prvima u Europi i baš postojanje toga registra omogućilo je sva daljnja relevantna epidemiološka istraživanja. Naime, statistička evidentiranja i bolnički registri ne omogućavaju epidemiološko praćenje i ocjenu zdravstvenog stanja populacije, već prije predstavljaju uvodne elemente za stvaranje populacijskog registra. Kao rezultat tih istraživanja Uglešić, Lemkau, Kulčar, Crocetti, Korbar i Kovačić sa suradnicima objavili su više publikacija[27,41–46] te potvrdili da je prevalencija hospitaliziranih bolesnika zbog funkcionalne psihoze značajno veća u istraživanom području Istre i sjevernog Hrvatskog primorja nego u ostalom dijelu Hrvatske. P. Lemkau i sur. istaknuli su također da su u promatranoj regiji i druge bolesti (dijabetes melitus, psorijaza i alkoholizam) također u porastu. Pušenje cigareta bilo je također učestalije u tim regijama, no osobe koje su bolovale od funkcionalne psihoze nisu pušile više od opće populacije.[47] Kesić (1983. g.) zaključuje da se prevalencija raznih oblika psihoza u Hrvatskoj kreće u granicama koje su karakteristične za zemlje industrijske civilizacije (5 do 10 na tisuću stanovnika), a od toga oko dvije trećine otpada na sihozofreniju.[48]

B. Šubić koji je sudjelovao i kao konzultant pri osnivanju Republičkog registra psihotičnih bolesnika[49] i Registra liječenih alkoholičara (osnovan 1965. godine), organizirao je 1968. godine primjenu VIII, a 1979. godine primjenu IX. međunarodne klasifikacije bolesti u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče.[16] Također najznačajnije zdravstveno-statističke podatke za prvih 100 godina rada PB Vrapče[16] grafički je, a kasnije u povodu 110.obljetnice još za 10 godišta i tablično prikazao B. Šubić.[50]

O prevalenciji endogenih psihoza na otoku Murteru pisali su Ostojić i sur.,[51] no istraživanja epidemiologije shizofrenije u Hrvatskoj ponovno hvataju puni zamah u radovima Vere Folnegović-Šmalc. Prvotno je magistarskim radom pod naslovom »Karakteristike dugotrajno hospitaliziranih shizofrenih bolesnika u SR Hrvatskoj«, a potom i disertacijom »Uloga bračnog stanja u toku shizofrenog oboljenja« obogatila to znanstveno područje. Oba rada publicirana su u cijelosti u časopisu Socijalna psihijatrija.[52,53] Kasnije je V. Folnegović-Šmalc sa suradnicima publicirala brojne zapažene radove,[54–58] a u prestižnom British Journal of Psychiatry 1990. godine, supružnici Folnegović i Ž. Kulčar objavili su čak tri rada.[59–61] U njima su, na temelju podataka Registra psihotika Republike Hrvatske, između ostalog zaključili da se stopa incidencije shizofrenije u Hrvatskoj u periodu od 1964. do 1984. godine nije značajno mijenjala. Prosječna godišnja stopa incidencije iznosila je 0,270 na 1000 stanovnika.[59] S obzirom na prvu hospitalizaciju, muškarci su češće bili dijagnosticirani kao sihozofreni, dok su žene kod prve hospitalizacije češće dobivale dijagnozu neke druge psihoze.[60] Srednja dob kod početka bolesti u shizofrenih bolesnika iznosila je 22,9–26,7 godina i razlika među spolovima nije bila značajna.[61]

Između velikog broja značajnih epidemioloških radova Vere Folnegović-Šmalc i Zdenka Folnegovića posebno treba istaknuti monografiju pod naslovom »Evaluacija terapije shozofrenih bolesnika – epidemiološka studija«.[62] Naime, provedeno je istraživanje na reprezentativnom uzorku od 402 bolesnika dobivenom u ukupnoj shizofrenoj populaciji Hrvatske. Glavna zadaća studije bila je da se evaluira terapija shizofrenih bolesnika zatečenih kod kuće u usporedbi prema onima zatečenim u bolnici, odnosno socijalnoj ustanovi. Promatrane su sociodemografske, kliničke i hospitalne karakteristike bolesnika, a u svrhu ocjene socijalne, kliničke i hospitalne prognoze i očekivanog trajanja života. Rezultati studije pokazali su da je upotrebom psihofarmakoterapije moguće poboljšati kliničku sliku i druge manifestacije bolesti, olakšati ili odgoditi pogoršanje tijeka bolesti te učiniti bolesnika socijabilnijim i na taj način omogućiti primjenu drugih terapijskih postupaka. Autori naglašavaju da je shizofrenija bolest koja obično evoluira svojim biološkim tijekom, ali ipak polaganije ako se liječi, brzo ako se liječi samo sporadično te još brže ako se ne liječi.

U jednom drugom radu Folnegović-Šmalc i sur. (1990. g.) iznose pregledno analizu 29.555 psihotičnih bolesnika primljenih u psihijatrijske bolnice u Hrvatskoj.[63] Prosječna godišnja stopa primitka u psihijatrijske bolnice od 1972. do 1974. godine na 100.000 stanovnika starijih od 10 godina bila je različita s obzirom na pojedine tipove shizofrenije. Tako za shizofreniju simpleks iznosi 2,4; za hebefreni tip 0,5; za katatoni tip 1,5; za paranoidni tip 12,1; za akutnu shizofreničnu epizodu 0,4; za latentnu shizofreniju 0,1; za rezidualnu shizofreniju 5,4; za shizoafektivni tip 0,6; za miješani tip 9,3; i za neoznačeni tip shizofrenije stopa na 100.000 stanovnika iznosila je 63,8, što se tumači time da se mnogi liječnici u bolnicama nisu potrudili diferencirati i klasificirati tip bolesti. Ističu da dob bolesnika ima patoplastičnu ulogu i utječe na patomorfozu endogenih i egzogenih psihoza.

U Zborniku radova izdanom prigodom 110. obljetnice KPB Vrapče A. Sila i sur. zaključuju da postoji značajna promjena u strukturi i dinamici kretanja bolesnika u posljednjem deset-

ljeću.[64] M. Goreta i sur. kompariraju hospitalizacije u Vrapču u tri razdoblju i nalaze da analiza upućuje na pozitivne promjene i stalni proces transformacije KPB Vrapče od klasične psihijatrijske bolnice prema modernoj ponajprije terapijski orijentiranoj instituciji.[65]

Folnegović i sur. u studiji psihoza u populaciji Hrvatske a uz pomoć Registra psihotika, zaključili su da ne postoje značajne razlike glede spola,[66] a Folnegović i Folnegović-Šmalc analizirajući reprezentativni uzorak shizofrenika, zaključuju da nema značajne razlike između muškaraca i žena glede prosječne dobi početka bolesti te dobi kod prve hospitalizacije.[67]

Svoj doprinos testiranju hipoteze o virusnoj etiologiji shizofrenije dala je i Folnegović-Šmalc u međunarodnoj kolaboraciji, a na temelju Registra psihotika. Zaključno se navodi da se kod hrvatskog pučanstva koje je u svoje prenatalno doba tijekom 1957. godine bilo izloženo epidemiji gripe A2, nije značajno češće razvila shizofrenija u odrasloj dobi.[68]

Kliničko-epidemiološka istraživanja o tipovima shizofrenije u Hrvatskoj nadovezuju se na ranija opća epidemiološka-psihijatrijska istraživanja u Hrvatskoj. Tijekom dugotrajnog kliničko-epidemiološkog praćenja shizofrenih bolesnika u Hrvatskoj uočeno je da dijagnoza katatone shizofrenije i nije tako rijetka ako se prati cjelokupan tijek bolesti određenog bolesnika. Naime, MKB dijagnoza katatone shizofrenije postavljena je bar jednom u čak 14,7% bolesnika iz reprezentativnog uzorka shizofrenih bolesnika Hrvatske.[69] Tako, N. Mimica u magistarskom radu (1994.) pod naslovom »Komparativna istraživanja bolesnika s katatonim tipom shizofrenije i ostalih shizofrenih bolesnika u reprezentativnom uzorku Hrvatske«, prvi put detaljno analizira posebnosti katatonog tipa shizofrenije, pojavnost u populaciji Hrvatske te razlike u komparaciji s ostalim tipovima sihozofrenije.[70] Sažeti rezultati magisterija prezentirani su na Podunavskome psihijatrijskom kongresu te objavljeni u časopisu Psychiatria Danubina.[71] Ta istraživanja učestalosti katatonog tipa shizofrenije danas[69] te nestabilnosti kliničke slike u katatonoj shizofreniji[72] i međunarodno su prepoznata pa je N. Mimici 1994. i 1996. godine na uglednoj skupu »Biennial European Winter Workshop on Schizoprenia« u Davosu (Švicarska) dodijeljena nagrada »Young scientist award«. U publikacijama Mimice i sur. koje su potom uslijedile raspravlja se o: sezonalitetu rađanja katatonih shizofrenika,[73] hereditetu u katatonoj shizofreniji,[74] o utjecaju bračnog stanja na tijek i prognozu shizofrenije,[75] spolnim razlikama u katatonoj shizofreniji,[76] prehospitalnom intervalu u katatonoj shizofreniji[77] te o psihofarmakološkoj suradljivosti tijekom 20-godišnjeg praćenja u bolesnika s katatonom odnosno paranoidnom shizofrenijom.[78] Recentni podaci istraživanja katatone shizofrenije u Hrvatskoj prezentirani su na XI. svjetskom kongresu psihijatrije u Hamburgu 1999. godine,[79] a u sklopu simpozija posvećenog katatoniji[80] te na 7. svjetskom kongresu biologijske psihijatrije u Berlinu 2001. godine.[81] Međutim, cjelovita komparacija katatonog i paranoidnog tipa shizofrenije na temelju dugotrajnog praćenja reprezentativnog uzorka populacije Hrvatske prezentirana je u disertaciji N. Mimice 2002. godine.[82]

Sezonstvo rođenja u usporedbi s osobitostima razvijene slike shizofrenije proučavao je N. Henigsberg, a rezultate je objavio 2000. godine u doktorskoj disertaciji.[83]

Međunarodni ugled i priznanje hrvatskih epidemioloških istraživanja ogleda se i u komentarima u znanstvenoj publicistici[84] te u brojnim citatima.[85–88]

Epidemiološka istraživanja drugih mentalnih poremećaja i popratnih stanja

Alkoholizam

Anketu o raširenosti konzumiranja alkoholnih pića među srednjoškolskom omladinom u Jugoslaviji objavio je V. Vrhovac 1936. godine.[89] O alkoholizmu kod srenjoškolaca Jugoslavije između dva svjetska rata pisao je F. Mikić,[90] a o psihijatrijskoj epidemiologiji u populaciji mladeži pisali su kasnije R. Palmović i sur.[91]

O alkoholizmu u našem narodu još davne 1934. godine piše S. Orović.[92] O republičkom registru alkoholičara pišu V. Hudolin i sur.[93–96] te o prevalenciji alkoholizma u INA rafineriji Rijeka.[97] Zastupljenost alkoholizma među tuberkuloznim bolesnicima na području općine Vinkovci istraživali su M. Krstić-Burić i I. Matijević,[98] a o epidemiološkim aspektima delirijum tremensa pisao je P. Bokun.[99] Koliko je sudjelovanje alkoholizma i alkoholiziranosti u izvanrednim događajima na željeznici proučavali su I. Matijević i M. Pjaca,[100] tetoaže u alkoholičara proučavali su D. Vranješević i sur.,[100] a o prevalenciji psihijatrijskih i somatskih poremećaja u alkoholičara pišu D. Kozarić-Kovačić i B. Lang.[102]

Maligni neuroleptički sindrom

O incidenciji malignoga neuroleptičkog sindroma, te najozbiljnije i potencijalno letalne nuspojave psihofarmaka, pisali su D. Kozarić-Kovačić i sur.[103] te V. Folnegović-Šmalc i sur.[104]

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Tijekom Domovinskog rata i nakon njega hrvatski psihijatri susreću se s brojnim bolesnicima koji pate od posttraumatskoga stresnog poremećaja (PTSP), pa se stoga taj poremećaj počeo istraživati i s aspekta epidemiologije.[105–107] Na brojnim međunarodnim skupovima izvješćuje se o pojavnosti PTSP-a u zatočenika koncentracijskih logora,[108] bolničkih i izvanbolničkih duševnih bolesnika[109] te izbjeglica i prognanika.[110–113] O ženama žrtvama masovnog i sistematskog silovanja tijekom rata, a u svrhu etničkog čišćenja pišu D. Kozarić-Kovačić, V. Jukić i V. Folnegović-Šmalc sa sur.[114–117] O bivšim ratnim zatočenicima pišu D. Kozarić-Kovačić i sur.[118] te V. Jukić i sur.[119]

Za vrijeme Domovinskog rata V. Folnegović-Šmalc i sur. proučavali su skupinu izbjeglica i prognanika iz Hrvatske te Bosne i Hercegovine. Između 331 osobe koje su tražile psihijatrijsku pomoć pronašli su 165 osoba (49,8%) koje su zadovoljile DSM-III-R kriterije za PTSP.[120] Nadalje, upozorili su da je prevalencija PTSP-a u korelaciji s brojem psihotrauma, tj. da se PTSP češće javlja kod osoba koje su višestruko traumatizirane, ali i da pojedine psihotraume češće dovode do javljanja PTSP-a nego druge. Tako npr. silovanje češće dovodi do PTSP-a nego gubitak voljene osobe, prisustvovanje ubijanju ili ranjavanju.[105] Nadalje domaća istraživanja pokazuju da se PTSP rjeđe javlja u osoba s višom naobrazbom, a u odnosu na spol nisu dobivene razlike.[105]

Z. Komar i H. Vukušić na velikom uzorku od 3217 hrvatskih branitelja ratnih veterana (koristeći se Mississippi i Combat Scale i Watson PTSD Interviewom) zabilježili su postojanje PTSP-a u 16,22% veterana, a za daljnjih 25% veterana ocijenili su da imaju parcijalni PTSP.[121]

V. Jukić je na uzorku od 375 naših ratnih stradalnika našao da se komorbidna bolest javlja u 85,3% traumatiziranih te da se najčešće radi o anksioznom (46,9%) i depresivnom poremećaju (32,5%).[122]

D. Kozarić-Kovačić proučavala je uzorak od 292 muškaraca koji su prošli borbeni i ratni stres, u njih 31% našla je aktualni PTSP i srodne u 47% traumatiziranih nađen je PTSP i komorbidni poremećaj, a u 22% traumatiziranih nije nađen PTSP.[123]

M. Milas i N. Jelovac ustanovili su da u skupini od 60 hrvatskih vojnika sudionika Domovinskog rata, i to 2 godine nakon rata, njih 52 (86,67%) bilo je manifestno anksiozno a u 41 (68,33%) slučaju dijagnosticirali su se neki od afektivnih poremećaja. Nadalje, alkoholnu ovisnost dijagnosticirali su u 11 (18,33%), štetnu uporabu alkohola u 25 (41,67%) ispitanika,

a u 9 (15%) slučajeva zabilježena je ovisnost o kanabisu i drugim drogama.[124]

Činjenica je međutim da u nas nedostaju sistematizirana istraživanja epidemiologije PTSP-a (kako ratnog tako i mirnodopskog) na razini cijele države uz stručno i znanstveno adekvatne metode i to je vjerojatno jedan od imperativa naše struke i zajednice kao cjeline.[106]

Zaključak

Psihijatrijska epidemiologija kao grana psihijatrije u Hrvatskoj se oduvijek njegovala, što je vidljivo iz brojnih radova koji su publicirani u domaćim i stranim časopisima na hrvatskom i engleskom jeziku. Nadalje, radovi iz područja psihijatrijske epidemiologije često su prezentirani na domaćim i stranim stručnim odnosno znanstvenim skupovima. U žarištu interesa hrvatskih autora bile su teme iz područja epidemiologije shizofrenije odnosno endogenih psihoza, no obrađivan je i alkoholizam i maligni neuroleptički sindrom, a u zadnje vrijeme interes se pokazuje za epidemiologiju posttraumatskoga stresnog poremećaja.

LITERATURA

1. *Maxmen JS*. An overview of psychiatric epidemiology, U: Maxmen JS ur. Essential psychopathology. New York, London W. W. Norton & Company, 1986, str. 13–7.
2. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z*. Epidemiologija duševnih bolesti. Medicus 1998;7:15–8.
3. *Lipovac M*. Bibliografja publiciranih radova suradnika Psihijatrijske bolnice Vrapče 1885–1979. Zagreb: Psihijatrijska bolnica Vrapče; 1979.
4. *Lipovac M*. Bibliografija publiciranih radova liječnika i suradnika Klinička psihijatrijske bolnice Vrapče 1979–1989. Zagreb: Klinička psihijatrijska bolnica Vrapče – Zagreb; 1989.
5. *Folnegović-Šmalc V, Goreta M, Hodoba D, Jukić V, Matijaca B, Skočilić Ž*. (ur). Bibliografija publiciranih radova suradnika Psihijatrijske bolnice Vrapče 1879–1999. Zagreb, Psihijatrijska bolnica Vrapče i Medicinska naklada, 1999.
6. *Zane Z, Vuletić J, Laboš AM, Javor B*. Bibliografija medicinske periodike SFRJ za 1966. Zagreb: Naučnoistraživački odjel Opće bolnice »Dr. Josip Kajfeš«, 1968.
7. *Zane Z, Laboš AM i sur*. Bibliografija medicinske periodike Jugoslavije za 1967. Zagreb: Naučnoistraživčki odjel Opće bolnice »Dr. Josip Kajfeš«; 1969.
8. *Zane Z, Laboš A*. Bibliografija Liječničkog vjesnika 1877–1977. Liječ Vjesn 1978;100:1–232.
9. *Hudolin V i sur*. Jugoslavenska bibliografija alkoholizma. Zagreb: Pliva; 1964.
10. *Hudolin V i sur*. Jugoslavenska bibliografija alkoholizma II. Zagreb: Pliva; 1966.
11. *Hudolin V i sur*. Yugoslav bibliography on alcoholism III. Alcoholism 1976;12.
12. *Hudolin V i sur*. Yugoslav bibliography on alcoholism IV 1973–1976 (with supplements – 1969–1973 – to the 3rd Volume). Alcoholism 1985; 21:1–70.
13. *Peršić N*. Povijest hrvatske psihijatrije. Soc psihijat 1994;22:3–13.
14. *Peršić N*. Prilog za povijest hrvatske psihijatrije za razdoblje nakon drugog svjetskog do domovinskog rata. Soc psihijat 1996;24:59–68.
15. *Sirovica S*. Stoljeće šibenske psihijatrije. Šibenik: Vlastita naklada; 1983.
16. *Šubić B*. Razvoj statističke službe i prikaz statističkih podataka, U: Turčin R, Lipovac M, Matijaca B i sur. uzr. Psihijatrijska bolnica Vrapče 1879–1979. Zagreb: Psihijatrijska bolnica Vrapče; 1979, str. 130–45.
17. *Žirovčić I*. Zdravstveno izvješće kraljevskog zemaljskog zavoda za umobolne u Stenjevcu za godinu 1907. Zagreb; 1908.
18. *Žirovčić I*. Osvrt na trideset godina obstanka kraljevskog zemaljskog zavoda za umobolne u Srenejvcu. Zajedno sa Zdravstvenim izvješćem Kraljevskog zemaljskog zavoda za umobolne u Stenjevcu za god. 1909. Zagreb; 1909.
19. *Crocetti GM, Kulčar Ž, Kesić B, Lemkau PV*. Differential rates of schizophrenia in Croatia (Yugoslavia). Am J Public Health 1964;54:196–206.
21. Geratović M. Problem nasljeđa kod shizofrenije. Liječ Vjesn 1933;55: 593–604.
22. *Kuljženko A*. Medicinska statistika državnog zavoda za duševno bolesne u Stenjevcu za god. 1930. Liječ Vjesn 1931;53:673–708.
23. *Kuljženko A*. Bolnica Stenjeve kroz posljednjih pet godina osvijetljena medicinskom statistikom, U: Stenjevec državna bolnica za duševne bolesti 1879–1933. Spomenica povodom pet decenija rada. Zagreb: Društvo za socijalnu pomoć duševnim bolesnicima u Stenjevcu; 1933; str: 47–77.
24. *Kuljženko A*. Pregled stanja i kretanja duševno bolesnih u našim i inozemnim bolnicama. Liječ Vjesn 1940;52:663–5.
25. *Kuljženko A*. Ispitivanje kretanja duševnih oboljenja u inozemstvu i kod nas. Liječ Vjesn 1940;52:676–7.
26. *Kuljženko A*. Statistika o duševnim bolesnicima Jugoslavije za godinu 1930. te značenje dobivenih rezultata. Bolnica Stenjevec kroz posljednjih pet godina osvijetljena medicinskom statistikom. Glasnik Centralnog higijenskog zavoda (Beograd) 1933;10:8–70.
27. *Lemkau PV, Kulčar Ž, Crocetti GM, Kesić B*. Selected aspects of psychoses in Croatia, Yugoslavia, I. Background and use of psychiatric hospital statistics. Am J Epidemiol 1971;94:112–7.
28. *Crocetti GM, Kulčar Ž, Kesić B, Stanetti F, Lemkau PV*. Testing the hypothesis against hospital statistics. Rad JAZU 1981;392:32–45.
29. *Lopašić R, Mikić F*. Duševne poremetnje, U: Mirković M Ur. Otok Susak – zemlja, voda, ljudi, gospodarstvo, društveni razvitak, govor, nošnja, građevine, pjesma i zdravlje. Djela JAZU, Knjiga 49. Zagreb: Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, 1957, str. 535–51.
30. *Župić S*. Statistički pregled života i rada Bolnice Vrapče kroz posljednjih 25 godina (1927–1952). Neuropsihijatrija 1953;1:205–15.
31. *Jakšić M*. Akcija depistaže i edukacije medicinskih sestara u epidemiologiji psihoza u SRH. Psihijatrijska njega 1966;1:25–7.
32. *Korbar K, Palmović, R, Kulčar Ž*. Metodologija utvrđivanja prevalencije kod terenskih proučavanja endogenih psihoza. Neuropsihijatrija 1968; 16:61–8.
33. *Paić V, Đujić Z, Peršić L, Tonković V, Korbar K, Kulčar Ž*. Epidemiološka istraživanja duševnih bolesti. Zdravstvene novine 1968;21:98–100.
34. *Palmović R, Kovačić L, Korbar M, Ritza J*. Epidemiološka istraživanja endogenih psihoza. Neki aspekti prethodne obrade zagrebačkog uzorka populacije Hrvatske. Zdravstvene novine 1968;21:101–4.
35. *Korbar M, Palmović R, Vitturi A, Kulčar Ž, Kovačić L*. »Pilot« proučavanje ocjene pouzdanosti otkrivanja slučajeva i dijagnosticiranja u terenskim istraživanjima prevalencije endogenih psihoza Soc psihijat 1973;1: 225–41.
36. *Kulčar Ž, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z*. Podaci registra kao baza planiranja i evaluacije prevencije shizofrenije, Psihijatrija. Zbornik radova VI kongresa neurologa i psihijatara Jugoslavije. Sarajevo; 1980, str. 155–7.
37. *Draganov P*. Registar bolesnika od psihoza kotara Sisak. Zdrav zašt 1966; 4:26–7.
38. *Kulčar Ž*. Nacionalni registar za psihoze. Zdrav zašt 1966;4:16–7.
39. *Kulčar Ž*. Republički registar za psihoze. Bitl neuropsih Jug 1966;1:26–8.
40. *Kulčar Ž, Folnegović-Šmalc V, Rogina V*. The psychosis register in Croatia: improving and extending its acceptance and utilization, U: ten Horn GHMM, Giel R, Gulbinat WH, Henderson JH ur. Psychiatric case registers in public health – a worldwide inventory 1960–1985. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1986, str. 282–7.
41. *Uglešić B, Polić V, Kulčar Ž, Čatipović A, Lemkau PV*. Epidemiološka proučavanja psihoza u općini Trogir. Liječ Vjesn 1966;88:17–27.
42. *Kulčar Ž, Krolo A, Uglešić B, Lemkau PV*. Depistaža psihoza u općini Sinj. Nar Zdrav 1967;8.
43. *Kulčar Ž, Crocetti GM, Lemkau PV, Kesić B*. Selected aspects of the epidemiology of psychoses in Croatia, Yugoslavia, II. Pilot studies of communities. Am J Epidemiool 1971;94:118–25.
44. *Crocetti GM, Lemkau PV, Kulčar Ž, Kesić B*. Selected aspects of the epidemiology of psychoses in Croatia, Yugoslavia, III. The cluster sample and the results of the pilot suervey. Am J Epidemiol 1971;94:126–34.
45. *Korbar M, Palmović R*. Epidemiološko istraživanje socijalne prilagođenosti oboljelih od endogenih psihoza, U: Korbar K i sur. ur. Mentalna bolest i socijalna patologija. Psihijatrijski i kriminološki aspeketi. III savjetovanje o forenzičkoj psihijatriji. Zagreb, 13–15 lipnja 1968.: Psihijatrijska bolnica Vrapče, Svezak IV; 1970, str. 107–11.
46. *Kovačić L, Karlić D*. Učestalost psihoza na području općine Trogir. Medicinar 1966;17:19–28.
47. *Lemkau PV, Kulčar Ž, Kesić B, Kovačić L*. Selected aspects of the epidemiology of psychoses in Croatia, Yugoslavia, IV. Representative sample of Croatia and results of the survey. Am J Epidemiol. 1980;112:661–74.
48. *Kesić B*. Život i zdravlje – poruke onima koji dolaze. Zagreb: Stvarnost, 1983, str. 272–5.
49. *Šubić B*. O statistici u psihijatriji i registru oboljelih od psihoza na području repuvlike Hrvatske. Liječ Vjesn 1968;90:1259–61.
50. *Šubić B*. Statistički podaci tokom deset godina (1979–1988), U. Sila A, Gabor Z, Kozarić-Kovačić D, Matijaca B., ur. Klinička psihijatrijska bolnica Vrapče 1879–1979–1989. Zagreb: Klinička psihijatrijska bolnica Vrapče; 1989, str. 69–76.
51. *Ostojić T, Zmijanović B, Korbar K, Kulčar Ž*. Terensko istraživanje prevalencije endogenih psihoza na otoku Murteru, Socijalna psihijatrija (Zbornik). Zagreb: Pliva; 1971, str. 264–8.
52. *Folnegović-Šmalc V*. Karakteristike dugotrajno hospitaliziranih shizofrenih bolesnika u SR Hrvatskoj. Soc psihijat 1977;5:381–477.
53. *Folnegović-Šmalc V*. Uloga bračnog stanja u toku shizofrenog oboljenja. soc psihijat 1979;7:233–319.
54. *Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V, Kulčar Ž*. Epidemiologija shizofrenije u SR Hrvatskoj – tokovi hospitalizacija. Liječ Vjesn 1981;103:431–5.

55. Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V, Kulčar Ž. Epidemiologija shizofrenije u SR Hrvatskoj – tokovi hospitaliziranja bolesnika po zajednicama općina Liječ Vjesn 1983;105:385–90.
56. Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kulčar Ž, Mimica N. Croatia's Psychiatric Case Register (CPCR) and incidence of shizophrenia. Coll Antropol 1990;14:133–6.
57. *Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V*. Schizoprenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. J Epidemiol Community Health 1992;46:248–55.
58. *Folnegović Z, Hrabak-Žerjavić V, Folnegović-Šmalc V, Mimica N*. Hospital incidence of schizophrenia in Croatia over a 25-year period. Schizophr Res 1994;11:99–100.
59. *Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V, Kulčar Ž*. The incidence of schizophrenia in Croatia. Br J Psychiatry 1990;156:363–5.
60. *Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V, Kulčar Ž*. Characteristics of male and female shizophrenics at first admission. Br J Psychiatry 1990;156: 365–8.
61. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kulčar Ž*. Age of disease onset in Croatia's hospitalised schizophrenics. Br J Psychiatry 1990;156:368–72.
62. Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z. Evaluacija terapije shizofrenih bolesnika – epidemiološka studija. Rad JAZU 1985;414:1–141.
63. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kulčar Ž*. Psychosen in der Population der Republik Kroatien – I. Alter und Pathomorphose-Šmalc V, Goreta M, Haueprt I. Struktura i dinamika prijema bolesnika u Kliničkoj psihijatrijskoj bolnici Vrapče, Psihijatrijska bolnica danas – odabrane teme, kritički pregledi, istraživanja. Zbornik radova Psihijatrijske bolnice Vrapče povodom 110-godišnjice. Zagreb: Klinička psihijatrijska bolnica Vrapče, Svezak XIII; 1989, str. 11–25.
65. *Goreta M, Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V, Skočić P, Loos-Vranić V, Haupert I*. Komparativna analiza hospitalizacija u Kliničkoj psihijatrijskoj bolnici Vrapče u tri vremenska razdoblja (1950, 1980 i 1988. god.); Psihijatrijska bolnica danas – odabrane teme, kritički pregledi, istraživanja. Zbornik radova Psihijatrijske bolnice Vrapče povodom 110-godišnjice. Zagreb: Klinička psihijatrijska bolnica Vrapče, Svezak XIII; 1989, str. 27–54.
66. *Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V, Kulčar Ž*. Psychosen in der Population der Republik Kroatien – II. Unterschiede betreffs Geschlechtes. Psychiat Danub 1990;2:171–92.
67. *Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V*. Schizophrenia in Croatia: age of onset differences between males and females. Schizophr Res 1994;14:83–91.
68. *Erlenmeyer-Kimling L, Folnegović Z, Hrabak-Žerjavić V, Borčić B, Folnegović-Šmalc V, Susser E*. Schizophrenia and prenatal exposure to the 1958 A2 influenza epidemic in Croatia. Am J Psychiatry 1994;151:1496–8.
69. *Mimica N*. Catatonic schizophrenia in a representative sample of schizophrenics in Croatia. Schizophr Res 1991;11:100.
70. *Mimica N*. Komparativna istraživanja bolesnika s katatonim tipom shizofrenije i ostalih shizofrenih bolesnika u reprezentativnom uzorku Hrvatske (magistarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Poslijediplomski studij prirodnih znanosti. Biologija. Biloška antropologija; 1994, str. 80.
71. *Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Makarić G*. Comparative study of patients with catatonic type of schizophrenia and other schizophrenics in a representative sample of Croatia. Psychiat Danub 1998:160–3.
72. *Mimica N*. Schizoprenia and its catatonis subtype instability during long-term follow-up. Schizophr Res 1996;18:118.
73. *Mimica N, Folneogić-Šmalc V, Folnegović Z*. Family history of psychosis and season of birth inc atatonic schizophrenia. Schizophr Res 1996; 18:101.
74. *Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z*. Heredity in catatonic schizophrenia. Coll Antropol 1996;20:11–4.
75. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kocijan-Hercigonja D, Kozarić-Kovačić D, Mimica N, Moro Lj*. The significance of marital status for the course and prognosis of schizophrenia. Collegium Antropologicum 1996; 20:7–10.
76. *Mimica N, Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Makarić G, Uzun S*. Catatonic schizophrenics according to sex. Schizophr Res 2000; 41:59.
77. *Mimica N, Henigsberg N, Uzun S, Ljubin T, Folnegović Z, Folnegović-Šmalc V*. Catatonic schizophrehnia has a shorter pre-hospitalisation interval than other types of schizophrenia. J Neural Transm 2002;109:203–12.
78. *Mimica N, Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović-Šmalc V, Jukić V*. 20-godišnje praćenje psihofarmakološke suradljivosti u shizofrenih bolesnika. Psychiat Danub 2003; 15(Suppl 1):S206.
79. *Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Makarić G*. Catatonic schizophrenia in Croatia. Curr Opin Psychiatry 1999;12:175.
80. *Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z*. Catatonic schizophrenia in Croatia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001;251 Suppl 1:I/17–20.
81. *Mimica N, Folnegović-Šmalc, V, Henigsberg N, Folnegović Z, Mimica N*. Comparative study of catatonic and paranoid schizophrenics during long-term follow-up. World J Biol Psychiatry 2001;2:137S.
82. *Mimica N*. Istraživanje katatonog i paranoidnog tipa shozofrenije na temelju dugotrajnog praćenja (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2002, str. 125.
83. *Henigsberg N*. Sezonstvo rođenja i osobitosti razvijene slike shizofrenije (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2000, str. 283.
84. Cooper B, Eagles JM. Folnegović & Folnegović-Šmalc's »Schizoprenia in Croatia: inter-regional differences in prevalence and a comment on constant incidence«. Br J Psychiatry 1994;164:97–100.
85. *Hafner H*. The epidemiology of schizophrenia Triangle 1992;31:133–54.
86. *Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolkne RH*. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophr Res 1997;28:1–38.
87. *Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, Lonnyvist JK*. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. Arch Gen Psychiatry 1999;56:733–40.
88. *Fink M, Taylor MA*. Catatonia – A clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2003, str. 61–2.
89. *Vrhovac V*. Anketa o raširenosti alkoholnih pića među srednjoškolskom omladinom u Jugoslaviji. Novi život 1936;14:25.
90. *Mikić F*. Alkoholizam kod srednjoškolaca Jugoslavije između dva svjetska rata. An Boln »Dr M Stojanović« 1964;3:110.
91. *Palmović R, Peršić N, Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z*. Psihijatrijska epidemiologija mlade dobi, Aktualni psihijatrijski problemi omladine. Prag: Universiteta Karlova Praha; 1979; str. 146–51.
92. *Orović S*. Alkoholizam u našem narodu. Novi život 1934;10:42.
93. *Hudolin V, Kulčar Ž, Lang B, Gabelić I, Srdar J, Balog A*. Registracija alkoholičara i njena važnost, Informatika u SR Hrvatskoj i njen daljni razvoj, I knjiga: Referati i saopćenja Savjetovanja. Zagreb: Republički zavod za informatiku SRH; 1972.
94. *Hudolin V, Kulčar Ž*. Republički registar alkoholičara u Hrvatskoj, in B-H simp. alkohol. – Zbornik radova Zenica, 1972, str. 409.
95. *Hudolin V*. Registracija alkoholičara u SR Hrvatskoj. Republ reg alkoholičara 1975;1:14.
96. *Kulčar Ž*. Razvoj registracije alkoholičara, Analitičke procedure i upotreba informacija danas i sutra. Republ reg alkoholičara 1975;1:7.
97. *Hudolin V, Vukelić M, Gudelj M, Lang B, Ravlić M*. Prevalencija alkoholizma u INA rafineriji Rijeka na uzorku od 169 ispitanika Medicina 1976;13:2.
98. *Krstić-Burić M, Matijević I*. Zastupljenost alkoholizma među tuberkuloznim bolesnicima na području općine Vinkovci. Vjesnik DMSTH 1973; 11:19.
99. *Bokun P*. Epidemiološki i organizacioni apsekt delirijum tremensa. Alklub 1976;13–18.
100. *Matijević I, Pjaca M*. Učešće alkoholizma i alkoholiziranosti u izvanrednim događajma na željeznici. Psihom saobr 1976;7:31.
101. *Vranješević D, Stojiljković S, Anđelković A*. Tetovacije alkoholičara. Alkoholizam 1974;14:62.
102. *Kozarić-Kovačić D, Lang B*. Potreba medicinskog tretmana alkoholičara: prevalencija psihijatrijskih i somatskih poremećaja. Acta Clinica Croatica 1993;31:41–50.
103. *Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Makarić G, Kocijan-Hercigonja D*. Incidence of neuroleptic malignant syndrome during a 10-year follow up at. a psychiatric department. Neurol Croat 1994;43: 87–94.
104. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Makarić G, Mimica N*. Malignant neuroleptic syndrome in psychopharmacotherapy of psychotic patients, »Workshop on: Critical Issues in the Treatment of Schizophrenia!« Abstracts. Florence, Italy: International Academy for Biomedical and Drug Research; 1995, str. 156.
105. *Folnegović-Šmalc V*. Epidemiologija posttraumatskog stresnog događaja, U. Klain E, Gregurek R ur. Terapijski pristup bolesnicima i njihovim obiteljima oboljelim od posttraumatskog stresnog poremećaja. Zagreb: Medicinski fakultet, 1997, str. 18–20.
106. *Folnegović-Šmalc V, Mandić N, Mimica N, Henigsberg N*. Epidemiologija posttraumatskog stresnog poremećaja i komorbidnih poremećaja kod nas i u svijetu, U: Kocijan-Hercigonja D, Folnegović-Šmalc V, Ivezić S ur. Dijagnostički i terapijski algoritam posttraumatskog stresnog poremećaja – Priručnik za praćenje seminara. Zagreb, Coratia: Nacionalni centar za psihotraumu i Hrvatski liječnički zbor – Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 1999, str. 3–11.
107. *Henigsberg N, Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Erdeljić V*. Epidemiologija posttraumatskog stresnog poremećaja, Suvremeni dijagnostički i terapijski postupci u liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja – Zbornik radova. Šibenik, Croatia; 2000, str. 206–21.
108. *Folnegović-Šmalc V, Kozarić-Kovačić D, Tonković V*. Person with concentration camp syndrom in the war against Croatia, in Abstracts of Vth International Congress on Rehabilitation in Psychiatry. Jerusalem, Isreal, November 1–6, 1992, str. 12.
109. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Kozarić-Kovačić D*. Comparison of mental in- and out-patients exposed to stress during the war in Croatia, in Epidemiology in Psychiatry and Mental Health – Abstract book of VI Congress of the International Federation of Psychiatric Epidemiology. Lisboa, Portugal, 14–17, april 1993.
110. *Folnegović-Šmalc V, Folnegović Z, Mimica N i sur*. Post-traumatic stress disorder in displaced persons and refugees durign the war against Croatia

and Bosnia and Herzegovina Book of Abstracts – Fourth International Conference on Grief and Bereavement in Contemporary Society. Stockholm, Sweden; 1994, str. 100.
111. *Folnegović-Šmalc V, Henigsberg N, Jukić V, Makarić G, Mimica N*. Occurrence and intensity of depression in displaced persons and refugess with PTSD. Neurol Croat 1995;44:47.
112. *Mimica N, Folnegović-Šmalc V*. The prevalence of mental disorders after exposure to psychic trauma and/or torture, 8th European Symposium, Association of European Psychiatrists (AWEP) – Section of Epidemiology and Social Psychiatry. The Role of Epidemiology in Psychiatry; Current Perspectives and Future Trends – Book of Abstracts. Cambridge, United Kingdom; 1996, str. 100.
113. *Folnegović-Šmalc V*. Posttraumatic Stress Disorder in Eastern Europe: The Croatian Experience – Psychiatric and Personal Perspectives, in Satellite Symposia: Post traumatic stress disorder: from shell fatigue to the end of the milennium. Xth Congress of the European College of Neurophsychopharmacology. Edited by Davidson JRT. Vienna, Austria, September 13–27, 1997.
114. *Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V*. Systematic raping of women in Croatia and Bosnia and Herzegovina: A preliminary psychiatric report. Croat Med J 1993;1:86–7.
115. *Jukić V*. Systemic raping serves the goal of ethnic celansins Croat Med J 1993;1:87–8.
116. *Folnegović-Šmalc V*. Psychiatric aspects of the rapes in the war against the Republics of Croatia and Bosnia-Herzegovina, U: Stiglmayer A ur. Mass rape – The war against Women in Bosnia-Herzegovina. Lincoln and London: University of Nebraska Press; 1994.
117. *Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V, Škrinjarić J, Szajnberg NM, Marušić A*. Rape, torture, and traumatization of Bosnian and Croatian women: psychological sequelae. Am J Orthopsychiatry 1995;65:428–33.
118. *Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V, Marušić A*. Psychological disturbances among 47 Croatian prisoners of war tortured in detention camps. JAMA 1993;270:575.
119. *Jukić V, Dodig G, Kenfelj H, De Zan D*. Psychical difficulties in former prisoners of detention camps. Coll Antropol 1997;21:235–42.
120. *Folnegović-Šmalc V*. Posttraumatic Stress Disorder in Eastern Europe: The Croatian Experience – Psychiatric and Personal Perspectives, in Satellite Symposia: Post traumatic stress disorder: from shell fatigue to the end of the milennium. Xth Congress of the European College of Neurophsychopharmacology. Edited by Zohar J, Folnegović-Šmalc V, Yehuda R, Rauch SL, Davidson JRT. Vienna, Austria, 1997.
121. *Komar Z, Vukušić H*. Post-traumatic stress disorder in Croatia war veterans: prevalence and psycho-social characteristics, U. Dekaris D, Sabioncello A ur: New Insight in post-traumatic stress disorder (PTSD) – Proceedings. Zagreb: Croatian Academy of Science and Arts; 1999, str. 42–4.
122. *Jukić V*. Posttraumatski stresni poremećaj. Medicus 1998;7:19–28.
123. *Kozarić-Kovačić D*. PTSD and comorbidity, U. Dekaris D, Sabioncello A ur. New insight in post-traumatic stress disorder (PTSD) – Proceedings. Zagreb: Croatian Academy of Science and Arts; 1999, str. 53–6.
124. *Milas M, Jelovac N*. Croatian soldiers with PTSD, and their realtionship with alcohol and psychiatric comorbidity. Psychiat Danub 1999;11: 69–71.

Prikazi knjiga
Book reviews

Peričić Božo: MILE SJENE. Sačinio i za tisak pripremio Božo Peričić, Split 1942. Nadopunio i tiskao Stjepan Sirovica, Šibenik. Drugo izdanje, 80 stranica, kartonski uvez, 15×25 cm. Tiskano u Splitu 2004.

Trudom uglednoga šibenskog psihijatra i povjesničara medicine Stjepana Sirovice pojavilo se i drugo izdanje knjižice »Mile sjene«, djela jednog od najvećih imena suvremene hrvatske medicine.

Nakon predgovora slijede članci o velikim ljudima i odličnicima, sve suvremenicima Bože Peričića koje je on poštovao te ih imao prilike i upoznati, s nekima i surađivati. Tako su tu članci o biskupu Strossmayeru, o prosvjetitelju Josipu Peričiću, o rodoljubu Manfredu Borelliju, knezu Vranskom, zatim o Louisu Pasteuru, Theodoru Billrothu, pa velikom političaru Mihi Klaiću, liječniku i poznatom autoru anatomskih slika Emmanuelu Luxardu, uglednom kirurgu Nikoli Laliću te bavarskom industrijalcu, eksploatatoru bosanskih šuma Ottu von Steinbeissu. U daljem dijelu knjige slijedi članak o poznatome kirurgu Vojislavu Subotiću, a zatim o našim velikanima Frani Buliću i Anti Trumbiću. Zadnja tri članka posvećena su uglednom privredniku Pavlu Šimeti, odvjetniku Urošu Desnici i pioniru medicine, posebno na polju kirurgije te znanstveniku i prirodnjaku (uredio Marjan u Splitu) Jakši Račiću. U ovoj je knjizi taj veliki medicinar pokazao i sve značajke vrsnog biografa i putopisca koji se tečno čita. Ovo, pa njegov prijevod »Hamleta« te starih klasika, kao i njegovi poznati jezični radovi stvaraju posebnu sliku o pravom univerzalnom čovjeku.

U zadnjem dijelu knjige Sirovica govori o Peričićevu shvaćanju života, o njegovu znanstvenom *credu* koji je predstavio već kao student svojim glasovitim predavanjem za studija u Beču 1886. godine. Zatim slijedi Peričićev životopis s posebnim osvrtom na njegov znanstveni rad, doprinose i priznanja. Knjiga završava do sada najkompletnijom Peričićevom bibliografijom. Uz ovo moramo dodati, a o tome se slažu svi Peričićevi biografi, kako mnogo toga o njemu nije rečeno te nije još prikazana sva veličina tog uglednog liječnika i znanstvenika.

Prof. dr. sc. Slavko Perović

Osvrt
Editorial

OSVRT NA VEZE HRVATSKOG I SLOVENSKOGA LIJEČNIČKOG DRUŠTVA OD NJIHOVIH POČETAKA PREMA NEKIM OBJAVLJENIM IZVORIMA

RELATIONS BETWEEN CROATIAN AND SLOVENIAN MEDICAL SOCIETIES FROM THEIR BEGININGS ACCORDING TO SOME PUBLISHED SOURCES

Na jednom od nedavnih redovitih sastanaka Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) i Slovenskoga zdravniškog društva (SZD) prof. dr. Miji Šimuniću, predsjedniku Sekcije umirovljenih liječnika HLZ-a predsjednica SZD-a u prijateljskoj i svečanoj atmosferi predala je na dar knjigu *Iz rok v roke, iz roda v rod* autorice Zvonke Zupanič Slavec. Zanimljivost je te knjige da su, među ostalim, sistematski prikazani dodiri koje je imalo SZD s HLZ-om u četrdeset godina svoga postojanja. To je bio poticaj za molbu da se s naše strane osvrnem na postojeće veze čemu sam se rado odazvala.

Podatci kojima raspolažem nisu doduše takvi da bismo ih mogli osvijetliti potpuno jer se temelje na izvorima što su nastali u različito vrijeme i za različite svrhe u oba liječnička društva, odgovarajući okolnostima u kojima su se nalazila i djelovala.[1,5] Prvo, slovenski izvor daje podatke koji svojom iscrpnošću pokrivaju gotovo jedno i pol stoljeće, a povod mu je 140. obljetnica osnutka Slovenskog društva, tj. razdoblje od 1861. do 2001. godine.[1] Jedan je hrvatski izvor povijesni osvrt u povodu 80. obljetnice Zbora liječnika Hrvatske 1954. godine,[2] a drugi u povodu 100. obljetnice 1974. godine,[3] ali on doseže samo 1918. godinu kada je nastala država SHS, a samo jednim svojim dijelom koji se odnosi na Hrvatsku (3:79–81) pokriva nama potrebne podatke. Publikacija izdana 1954. godine[2] daje iscrpnije podatke, ali ih ne izdvaja iz cjelokupnoga povijesnoga prikaza djelovanja Zbora i veza s pojedinim liječničkim društvima drugih sredina.

Iscrpna spomen-knjiga Zvonke Zupanič Slavec Iz rok v roke, iz roda v rod[2] podastire dokumentirane povijesne i činjenične podatke iz svih razdoblja postojanja današnjega Slovenskog zdravniškog društva, a nju je nedavno prikazala dr. Biserka Belicza.[4] Ta je knjiga koncipirana tako da, među ostalim, opisuje kronološkim redoslijedom životopise i djelovanje svih predsjednika SZD-a pa nam je olakšano praćenje raznovrsnih međusobnih veza i događanja u društvima obiju sredina, hrvatske i slovenske, kao i usporedba i upotpunjavanje s podatcima A. Forenbachera i V. Dugačkog.[2,3]

Današnje Slovensko zdravniško društvo osnovano je 1561. godine iz jezgre Društva zdravnikov na Kranjskem, a Hrvatsko liječničko društvo 1874. godine kao Sbor liječnika Hrvatske i Slavonije pa su oba društva djelovala nekoliko desetljeća u Habsburškoj Monarhiji do njezine propasti 1918., ali ipak ne pod jedinstvenom administrativnom upravom. Tako su K. Schrott i A. Andrioli, kasnija prva dva predsjednika SZD; započela svoje djelovanje u Istri koja je administrativno pripadala austrijskoj upravi Slovenije. Ipak je veza HLZ-a i SZD-a od samih početaka bila obilježena i sviješću o slavenskoj pripadnosti naroda, a ne samo strukovnim razlozima.

U nizu predsjednika za nas Hrvate posebno je zanimljiv šesti po redu predsjednik, Društva zdravnikov na Kranjskem (1898.–1901.) To je dr. Edo Šlajmer rodom Hrvat iz Čabra, koji je maturirao na Rijeci, a bio promoviran i specijalizirao kirurgiju u Grazu. Čitav je svoj život posvetio radu u Sloveniji gdje se osobito iskazao. Bio je začetnik aseptične i moderne kirurgije u Slovenaca. Istaknuto je da su Hrvati bili s pravom na nj ponosni kad je svoj stručni zenit postigao u Sloveniji. Usko je surađivao s hrvatskim kolegam, što je došlo osobito do izražaja o 25. obljetnici Zbora liječnika Hrvatske i Slavonije 1899. godine. Za njegova predsjedništva 1900. godine bili su pozvani mnogi hrvatski kolege. Šlajmer im je pokazao sanatorij, rendgen i opremu za vrhunsku kirurgiju. Tom je prigodom dogovoreno da će kranjski kolege naručivati *Liječnički vjesnik* i slati u nj svoje priloge. Tako su od 1900. nadalje slali svoje priloge u rubriku *Kongresi i društvene vijesti*. Edo Šlajmer spominje se u više navrata kao organizator, dobročinitelj i uglednik koji je zavrijedio da mu se napokon ispred sanatorija Leonišče u Ljubljani postavi brončana bista te da se ulica Stara pot nazove njegovim imenom.[1]

Možemo pretpostaviti da su medicinski fakulteti u Habsburškoj Monarhiji: u Grazu, Innsbrucku, Beču i Pragu bili i mjesta gdje su se međusobno upoznavali i družili slovenski i hrvatski kolege, slično kao što se to znade za studente drugih struka na tim sveučilištima. To je moglo pridonijeti i prvim vezama između liječničkih društava. U povodu osnivanju Zbora u Zagrebu i Sisku 1874. godine Slovensko je društvo dalo na uvid svoj pravilnik kao primjer i određenu pomoć.

Među događajima u prvim godinama Zbora bilježe se priznanja uglednim slovenskim liječnicima i predsjednicima. Godine 1876. na godišnjoj skupštini Zbora izabrani su za počasne članove dr. Alojzij (Vjekoslav) Valenta, predsjednik SZD-a i profesor zemaljskog rodilišta u Ljubljani, 1879. dr. Janez Bleiweiss, predsjednik Zemaljskoga zdravstvenog vijeća u Ljubljani, 1880. dr. Stjepan Kočevar, carski savjetnik i umirovljeni liječnik u Celju. Godine 1888. održao je predavanje o karcinomu u gravidnom uterusu dr. Valenta. Veze između oba društva razvijaju se i dalje jer je u oba postojala želja za užom suradnjom. Društva su izmijenila međusobne posjete: 1899. godine dolaze na proslavu 25. obljetnice Zbora dr. Valenta i dr. Šlajmer, a 1900. jedanaest članova Zbora uzvraća posjet SZD-u. Počasnim članom SZD-a postaje predsjednik Zbora dr. Ladislav Rakovac, a počasni član Zbora Slovenac dr. Franjo Zupanc, ljubljanski zdravstveni savjetnik. Potaknuta je značajna već spomenuta inicijativa dr. Šlajmera da Slovenci šalju u *Liječnički vjesnik* svoje obavijesti. Zbor će slovenskim kolegama koji se učlane besplatno slati *Liječnički vjesnik* »...Od tada u popisu redovitih članova Zbora nalazimo niz slovenskih liječnika« (3:80). Za predsjedanja dr. Vinka Gregoriča učinjen je još jedan krupan korak: »Slovenci traže da Liječnički vjesnik postane glasilo njihovog društva i da mogu u njemu publicirati radnje na slovenskom jeziku. Zbor se veoma rado odaziva tome pozivu« (2:17). Dana 26. veljače 1909. godine na zajedničkoj izvanrednoj sjednici Slovenskog i Hrvatskog društva u Ljubljani nazočni su bili dr. M. pl. Čačković kao potpredsjednik a dr. M. Figatner kao tajnik Zbora, što je objavljeno u ožujskom broju *Liječničkog vjesnika* s napomenom »...Ova je godina vrlo važna, jer je došlo do tijesne veze hrvatskih i slovenskih liječnika time da je ... Liječnički vjesnik pro-

glašen glasilom društva zdravnikov na Kranjskem« (1:52). Godine 1910. Zbor je izabrao dr. Vinka Gregoriča počasnim članom. Godine 1912. slavi Društvo zdravnikov na Kranjskem svoju 50. obljetnicu. Njegovim počasnim članovima iz Hrvatske postaju dr. I. Kosirnik, predsjednik i dr. M. Čačković, potpredsjednik Zbora uz šest ostalih članova.

Te je godine 5. broj *Liječničkog vjesnika* pod uredništvom F. Derganca, D. Bleiweissa i A. Levičnika posvećen 50. obljetnici Društva zdravnikov na Kranjskem.

I jedan od najuspješnijih predsjednika SZD-a (1910.–1914.), dr. Demeter Bleiweiss vitez Trnski, postao je počasnim članom Zbora. To je vrijeme balkanskih ratova u kojima su svoju liječničku pomoć pružali uz ostale i hrvatski i slovenski liječnici a »...Liječnički Vjesnik donosi odlomke iz knjige slovenskog liječnika I. Oražena *Među ranjenom srpskom braćom* u hrvatskom prijevodu« (3:80). Slovenske je priloge u *Liječničkom vjesniku* uređivao dr. A. Levičnik, koji je obolio od tifusa i nažalost umro. Za vrijeme Prvoga svjetskoga rata smanjio se broj slovenskih priloga, na što u *Liječničkom vjesniku* upozorava njegov urednik.

Od godine 1918. raspadom Habsburške Monarhije i nastankom Kraljevine SHS započinje za obje medicinske sredine – hrvatsku i slovensku – novo razdoblje. Već se nešto ranije pomišlja na osnivanje medicinskog fakulteta u Zagrebu, pa prilog SZD-a izražava želju »... u br. 11 Liječničkog vjesnika iz god. 1917. ... da bodo vsaj njena vrata tudi Slovencem odprta« (3:81), da hrvatsko sveučilište podupre i otvaranje slovenskoga. Kad je ta namjera 1918. odine bila već bliža ostvarenju, u SZD-u je zavladalo oduševljenje, o čemu tom , prigodom dr. Loiz Kraigher piše u *Liječničkom vjesniku* (1:60). Iako su u Ljubljani već bili imenovani neki profesori, ipak je Zakon o univerzi 1919. god. ljubljanskom sveučilištu, koje je bilo nepotpuno, pretpostavio potpuna sveučilišta u Zagrebu i Beogradu.

Medicinski je fakultet u Zagrebu zaista omogućio mnogim Slovencima upis već od prvog semestra, ali je bilo i studenata koji su studij medicine još završavali na fakultetima gdje su ih nedavno započeli, a to je sada postalo inozemstvo. Ne čudi da je na tim sveučilištima broj studenata drastično pao, što zapaža i *Liječnički vjesnik*. Zanimljivo bi bilo proći kroz dokumentaciju o upisima na Medicinski fakultet u Zagrebu da se vidi koji su sve bili kolege iz Slovenije, a s kojima smo se i mi stariji susreli koncem trećega desetljeća dvadesetoga stoljeća.

Tih su se godina zbile neke novine, *Liječnički vjesnik* je poskupio, urednik slovenskoga dijela postao je dr. Loiz Kraigher, a u liječničkim društvima nastojala se osnovati Komora (Zbornica). Ta je zamisao, prisutna već 1903. godine, ostvarena zajedničkim nacrtom Zbora, SZD-a i Srpskoga lekarskog društva 1921. (2:25).

Godine 1928. izlazi 50. broj *Liječničkog vjesnika* i tom prigodom dolaze čestitke iz Slovenije. To je vrijeme kad se razvija *Zdravstveni vestnik* i preuzima svoju ulogu u SZD-u; ali ipak još redovito donosi sadržaj *Liječničkog vjesnika*.

Iz tridesetih godina 20. stoljeća saznajemo činjenicu koju donosimo u hrvatskom prijevodu: »Budući da je Ijubljanski Medicinski fakultet još uvijek imao samo četiri pretklinička semestra, dodatna je izobrazba često tekla u Zagrebu. Tamošnji je Medicinski fakultet zajedno s Okružnim uredom organizirao višednevna predavanja za tzv. praktične liječnike« (1:84). Predsjednik SZD-a postaje 1932.–1936. dr. Valentin Meršol koji je djelomice studirao u Zagrebu i specijalistički je ispit iz infektologije položio u Zagrebu. Za njegova vremena SZD slavi 50. obljetnicu, kojim povodom dolazi u Ljubljanu među ostalim uglednicima predsjednik Zbora dr. Čulumović, a za *Liječnički vjesnik* dr. Meršol piše jubilarni osvrt. Kao potpredsjednik Jugoslavenskoga liječničkog društva on sudjeluje na sastanku Zbora 1934. godine. Vrijedno je i ovdje istaknuti da je Meršol kasnije, 1945., bio liječnik u austrijskim logorima za emigrante, gdje je uz pomoć znanja engleskog jezika uspio spriječiti da oko 6000 Slovenaca bude predano u komunističke ruke, kaže se o njemu kao predsjedniku SZD-a (1:85).

Za vrijeme predsjednika dr. Ivana Matka (1936.–1938.) Društvo studenata medicine u Ljubljani, u namjeri da postignu potpuni Medicinski fakultet, šalje svoju Rezoluciju, među ostalim i liječničkim društvima u Zagrebu. Spomenut je dr. Fedor Mikić iz Škole narodnog zdravlja u Zagrebu, koji dobiva nagradu Bolnice za ženske bolesti u Ljubljani za najbolji stručni rad (1:91).

Od 1941. do 1945. bjesni Drugi svjetski rat, a za vrijeme predsjednika dr. Aojza Zalokara navodi se da su među emigriranim slovenskim liječnicima neki djelovali i u Hrvatskoj (1:96).

Jedina predsjednica društava o kojima je riječ bila je dr. Stanka Krajnc Simoneti od 1984. do 1988. Ona je poslijediplomski studij završila u Zagrebu 1970. Postala je profesoricom na Medicinskom fakultetu u Ljubljani na Katedri za higijenu i predstojnicom Instituta za socijalnu medicinu. Njezino plodno djelovanje i na domaćem i na međunarodnom planu bilo je u znaku tih struka. Za njezina je vremena posebno »Sekcija upokojenih zdravnikov... dobesedno zacvetela. Končno so zdravnice dobile možnost žvodenja': poleg stroke so posegle po kulturi, ekskurzijah, zgodovini, rekreaciji...« (1:121).

U bilješkama publikacije Z. Zupanič Slavec u razdoblju poratne Jugoslavije nalazimo navode o raznim skupovima Saveza liječničkih društava Jugoslavije u koji su, dakako, spadali i Zbor i SZD. Dr. Marko Demšar bio je predsjednik tog Saveza, upravo u vrijeme raspada Jugoslavije, a Hrvatska i Slovenija postigle su svoju državnu samostalnost. To da je »Deloval ... v odličnemu tandemu z generalnim sekretarjem doc. Marjanom Premikom ...« (1:123) bila je značajna okolnost za događaj iz 1991. na koji ukratko upozoravam, a opisan je opširnije 1997. godine.[5] Naime, silom prilika boravila sam u jesen 1991., u jeku agresije na Hrvatsku, u Ljubljani. Zajedno s predstojnikom Virološkog odjela Medicinskog fakulteta prof. dr. Mihom Likarom potakli smo sastanak s motom »Za mir i život Hrvatske«. Taj je skup liječnika organiziralo Slovensko zdravniško društvo s uglednom dvojicom njegovih voditelja: Demšarom i Premikom na čelu. Na skupu su u Cankarovu domu bili nazočni iz Hrvatske delegati Zbora, Medicinskog fakulteta, HAZU, Matice hrvatske i liječnik s bojišnice, a sa svih strana Slovenije došlo je oko 150 liječnika. Na skupu je sastavljen »Poziv liječnicima, međunarodnim liječničkim i zdravstvenim organizacijama, političarima, centrima političke moći i javnosti« koji je razaslan svijetom »da se zaustavi rat ... da zajedno s nama osude civilizacijski i kulturni apsurd 20. stoljeća koji se zbiva u Hrvatskoj...« (5:28–29).

Uz prikaze djelovanja predsjednika M. Demšara i A. Dolenca u teškim godinama agresije na Hrvatsku i Bosnu i Hercegovinu istaknuto je da će SZD slijediti principe etičnosti, demokratičnosti i humanosti, a poticaj da se »ustanovi novi 'Nuerenberg' da bi preprečili nadaljne tragedije« (1:124) iskaz je solidarnosti s napadnutim zemljama.

U dodatcima knjizi Z. Zupanič Slavec[1] nalaze se i drugi navodi o međusobnim liječničkim vezama, a posebno o suradnji SZD-a i HLZ-a *Liječničkom vjesniku* o čemu govore desetci bilježaka *(Opombe)* između br. 108–269 iz godina 1909. do 1923. dok se niz bilježaka odnosi i na događaje koji kreću prema najnovijim datumima. Sistematska obrada podataka što se odnose na djelovanje Hrvatskoga liječničkog zbora kroz povijest bit će važna i zahtjevna zadaća novih autora. To će omogućiti stručnoj i široj javnosti i u slobodnoj Hrvatskoj da se upozna s djelovanjem svih liječničkih naraštaja, kao što je to učinjeno u knjizi *Iz rok v roke, iz roda v rod* Zvonke Zupanič Slavec.

Nije potrebno posebno naglasiti kako su lijepi, korisni i za međusobnu kolegijalnost i druženje poticajni redoviti sastanci nas umirovljenih liječnika iz Hrvatske i Slovenije. O njima je dan poseban članak u ovoj publikaciji,[6] a uvjereni smo da je s pomoću njih ostvareno svjedočanstvo o prijateljstvu, što neka bude ugrađeno i u temelje naših dviju slobodnih država.

Prim. dr. sc. Vlasta Vince-Ribarić

LITERATURA

1. *Zvonka Zupanič Slavec*. Iz rok v roke iz roda v rod. Slovensko zdravniško društvo in njegovi predsedniki – ob 140-letnici ustanovitve. Znanstvena monografija. Izdavač: Medicinska fakulteta, Inštitut za zgodovino medicine. Tisak Tiskarna Ljubljana d.d., Ljubljana 2001.
2. *August Forenbacher*. Povijest zbora liječnika. Iz hrvatske medicinske prošlosti, Spomen knjiga Zbora liječnika Hrvatske.
3. *Vladimir Dugaćki*. Veze Zbora liječnika Hrvatske s ostalim slavenskim liječničkim društvima od osnutka Zbora do ujedinjenja jugoslavenskih naroda. Liječnički vjesnik, 96:78, 1974.
4. *Biserka Belicza*. Iz rok v roke, iz roda v rod. Slovensko zdravniško društvo in njegovi predsedniki – ob 140-letnici ustanovitve. Znanstvena monografija. Izdavač: Medicinska fakulteta, Inštitut za zgodovino medicine. Tisak: Tiskarna d.d. Ljubljana, Ljubljana 2001, str. 160. Liječnički vjesnik 125: 113. Prikazi knjiga.
5. *Vlasta Vince Ribarić*. Liječnici za mir i život Hrvatske. Liječničke novine 1,34:28.

In memoriam
Obituaries

Prim. dr. Zvonimir Stopić
(12. 2. 1931. – 19. 11. 2003.)



Kada utihnu zvona što ispraćaju čovjeka na vječni počinak, kada završi sprovod i raziđu se ljudi, tada nam ostaju samo uspomene. S tim sam mislima ispraćao na Mirogoju prijatelja i kolegu primarijusa dr. Zvonimira Stopića. Sudbina je htjela da se zbližimo još za studentskih dana i zajedno, jedan kraj drugoga, provedemo cijeli radni vijek. Sudbina je htjela da upravo ja pišem ove retke o životu i djelima svoga prijatelja dok mi emocije potiskuju misaonost, a s godinama što su prošle otišle su i mnoge uspomene. Moj mi prijatelj, znam to dobro, ne bi zamjerio ako bi mi promaklo i nešto što je bilo jako važno u njegovom životu, a ja ću, njemu zauzvrat, pisati ne samo olovkom već i srcem, kako to piše u naslovu jedne male i vrlo popularne knjižice.

Zvonimir Stopić rođen je 12. veljače 1931. godine u Zvečaju nedaleko od Karlovca. Srednju školu završio je u Zagrebu gdje je 1950. godine započeo, a 1957. završio studij medicine. Nakon pripravničkog staža, koji je započeo u Gospiću, a završio u Varaždinu, on se početkom 1959. godine zaposlio u Domu zdravlja u Samoboru, a već je u školskoj godini 1959/1960. završio poslijediplomski studij socijalne pedijatrije u Zavodu za zaštitu zdravlja majke i djeteta u Zagrebu te nastavio raditi u Dispanzeru za djecu DZ u Samoboru. Početkom 1962. godine započeo je specijalizaciju pedijatrije u Klinici za dječje bolesti Rebro-Šalata (predstojnici prof. dr. P. Erak i prof. dr. T. Šik). Još u toku specijalizacije imenovan je za ravnatelja DZ u Samoboru, a 1966. godine, poslije specijalističkog ispita, imenovan je i za voditelja novorođenačkog odjela pri područnom rodilištu u sklopu DZ u Samoboru.

U toku specijalizacije istakao se marljivošću i dobro se sjećam zadovoljstva na licu prof. dr. Eraka dok mu je Zvonko za jutarnjeg sastanka u Biblioteci Klinike podnosio izvještaj o intervencijama u proteklom dežurstvu. Njegovu marljivost i okretnost te posebno human pristup bolesnoj djeci primijetili su i drugi utjecajni liječnici u Klinici, napose prof. dr. T. Pitamic, pa je dr. Stopić ubrzo nakon specijalističkog ispita primljen u Kliniku za dječje bolesti Šalata na Odjelu za bolesti dišnog sustava (voditelj doc. dr. D. Pasini).

Tu je potaknuo bronhološku dijagnostiku u djece s kroničnim bolestima dišnog sustava i vrlo uspješno surađivao s prim. Dr. Vranešić-Suvajdžić iz Bolnice za bolesti dišnog sustava djece na Srebrnjaku. Taj je njegov rad na nekoliko godina prekinut jer je bio premješten na Odjel za dojenčad i gastroenterologiju (voditelj prof. dr. F. Raić) gdje je radio nekoliko godina, a zatim je zamijenio doc. dr. Pasinija i postao voditelj Odjela za respiratorne bolesti. Na toj je dužnosti ostao sve do umirovljenja.

Bio je jednostavan čovjek, nadaren neposrednošću i komunikativnošću što je dolazilo do izražaja u kontaktu s bolesnom djecom i njihovim roditeljima, s liječnicima i medicinskim sestrama u Klinici, studentima na Odjelu. Od 1975. godine do umirovljenja vodio je nastavu iz pedijatrije u Školi za medicinske sestre i tehničare u Zagrebu, Mlinarska ulica. Zajedno s prof. dr. I. Malčićem i višom medicinskom sestrom Ružom Ilić napisao je udžbenik »Pedijatrija za srednje medicinske škole« kao proširenu i moderniziranu verziju udžbenika koji je sedamdesetih godina prošlog stoljeća napisao prof. dr. T. Pitamic. Udžbenik koji su napisali prim. dr. Z. Stopić i suradnici vrlo je dobro primljen, 2001. godine objavljeno je sedmo izdanje, što svjedoči o njegovoj kvaliteti i popularnosti. Spomenuo bih da primarius Stopić nije samo poučavao druge, on je i sam u školskoj godini 1982/83. upisao na Medicinskom fakultetu u Zagrebu poslijediplomski studij »Pulmologija i ftizeologija«, ali ga je bolest omela da dovrši studij i izradi magistarski rad.

Zbog svega što sam naveo i još mnogih drugih vrlina što krase njegov život, veoma su ga cijenili njegovi kolege i prijatelji. Cijenila ga je i naša društvena javnost te je 1975. godine primio odličje (Orden rada sa srebrnim vijencem), a Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi SRH mu je 1977. godine dodijelilo naslov primarijus. Uprava Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu mu je 1982. godine dodijelila plaketu za dugogodišnji istaknuti i požrtvovni rad. I društveno je bio vrlo aktivan te je obavljao razne društvene funkcije u Klinici za dječje bolesti, Kliničkome bolničkom centru te u odborima za zdravstvo i socijalnu skrb u gradu Zagrebu.

Nažalost, njegova je bolest uzimala sve više maha i ograničavala mu radnu sposobnost te je 1993. godine pošao u prijevremenu mirovinu.

Sve što sam napisao samo su crtice iz života primarijusa Stopića. Mnogo više takvih crtica pohranjeno je u sjećanjima djece koju je liječio i svojom dobrodušnošću ohrabrivao. O njemu najljepše govore medicinske sestre koje je učio, njegovi suradnici u Klinici gdje je radio, njegovi kolege i prijatelji. O njemu je sve rečeno upravo onoga dana kada smo ga ispraćali na Mirogoju, jer malo se kada toliko ljudi okupi na ispraćaju jednog čovjeka. Oni su svojom prisutnošću rekli sve o njemu kao čovjeku i kao liječniku. Hvala mu u ime djece kojoj je pomogao nadvladati bolest, roditelja kojima je svojom čovječnošću vraćao nadu u trenucima kada ih je pritiskao strah i osjećaj beznađa. Hvala mu u ime svih onih kojima je poklanjao svoje prijateljstvo.

Dr. sc. Drago Buneta

Prim. dr. Gjurgja Kuntarić-Srketić
(28. 4. 1926. – 8. 5. 2004.)



U svojoj rodnoj Požegi 8. svibnja 2004. u 78. godini života umrla je plemenita i ugledna liječnica prim. dr. Gjurgja Kuntarić-Srketić. Živeći skromno i samozatajno, zajedno sa svojim suprugom, čitav je svoj radni vijek provela u Puli. Shrvana teškom bolešću i naslućujući skori kraj, poželjela je posljednje dane svojega života provesti u roditeljskom domu okružena najdražim osobama. Ta joj se želja i ispunila.

Prim. dr. Gjurgja Kuntarić-Srketić potječe iz ugledne požeške obitelji. Njezin djed Makso Kuntarić (1867.–1932.) bio je književnik i prevoditelj, vrstan pedagog i poznati ravnatelj požeške Gimnazije. Otac joj Gjuro Kuntarić (1893.–1983.) bio je doktor prava, poznati odvjetnik i kulturni djelatnik. U svojemu bogatom i dugom životu isticao se svojim rodoljubljem, vjerskim i književnim djelovanjem, kao i velikom ljubavlju prema svojoj obitelji.

Prim. dr. Gjurgja Kuntarić-Srketić osnovnu školu i gimnaziju završila je u Požegi, a Medicinski fakultet, kao i specijalizaciju iz pedijatrije u Zagrebu. Odmah nakon završetka studija dolazi u Pulu, gdje završava staž i 1954. počinje raditi na Dječjem odjelu Opće bolnice Pula sve do svoje zaslužene mirovine g. 1990. Uz dr. G. Anđelinović i prim. N. Sišul, bila je jedna od prvih liječnica koja je sudjelovala u stvaranju i razvijanju bolničke i izvanbolničke dječje zdravstvene zaštite u Puli i u Istri. Svoje pregalaštvo i mladalačku snagu najviše je usmjerila prema zaštiti i unaprjeđivanju zdravlja najosjetljivijeg dijela dječje populacije – novorođenčadi i nedonoščadi. Bila je osnivačica, te prva i dugogodišnja voditeljica Odsjeka za nedonoščad i nedostaščad u Djelatnosti za pedijatriju Opće bolnice Pula (1963.–1990.). Vodila je i ambulantu za praćenje psihomotornog razvoja prijevremeno rođene djece, kao i djece s malom težinom pri rođenju. Bila je dulje vrijeme zamjenica voditelja Djelatnosti za pedijatriju.

Specijalistički ispit iz pedijatrije uspješno je položila u srpnju 1958. u Zagrebu, a u ožujku 1977. stekla je naziv primarijusice.

Objavila je više stručnih i znanstvenih radova iz područja neonatologije, posebice prematurologije, što je bilo uže područje njezina stručnog i znanstvenog djelovanja. Aktivno je sudjelovala na brojnim perinatološkim i pedijatrijskim stručno-znanstvenim sastancima u zemlji i u inozemstvu. Dobitnica je nekoliko zahvalnica i diploma Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga pedijatrijskog društva. U pulskoj srednjoj medicinskoj školi dulje vrijeme predavala je pedijatriju.

U svakidašnjem stručnom radu isticala se marljivošću, savjesnošću i stručnošću. Njegovala je korektan i iskren odnos i prema svojim suradnicima i zdravstvenom osoblju, ali i prema malim bolesnicima i njihovim roditeljima.

Umirovljeničke dane teško je podnosila bez svojega prerano preminulog supruga. Jednim je dijelom živjela u Puli, zatim Zagrebu, a potkraj života u voljenoj Požegi, gdje je i umrla.

Neka joj bude laka hrvatska gruda. Vječna joj slava i hvala za sve dobro što ga je tijekom svojega životnog vijeka nesebično činila.

Prim. mr. sc. Ognjen Mladinov, dr. med.