Izvorni radovi
Original articles

DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST BIOPSIJE MIOKARDA U DIJAGRAMU DIJAGNOSTIČKOG TOKA KARDIOMIOPATIJA U DJECE

DIAGNOSTIC VALUE OF MYOCARDIAL BIOPSY IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM IN CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN

IVAN MALČIĆ, DRAŽEN JELAŠIĆ, DALIBOR ŠARIĆ, HRVOJE KNIEWALD, MARIJA JELUŠIĆ, NATAŠA ROJNIĆ-PUTAREK, MIRA ŠĆUKANEC, LEO PAŽANIN, DANIEL DILBER*

Deskriptori: Kardiomiopatije – dijagnostika, patologija; Miokard – patologija; Biopsija

Sažetak. Cilj ovog rada jest pokazati važnost analize miokardijalnog bioptata primjenom različitih metoda u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih kardiomiopatija u djece. Služeći se smjernicama radne skupine o kardiomiopatijama Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodnog društva i federacije o kardiomiopatijama (WHO/ISFC), utvrdili smo kardiomiopatiju u 121 djeteta (50 ž i 71 m), što je 38,81 dijete s kardiomiopatijom na 10 000 pregleda u pedijatrijskoj kardiološkoj ambulanti. Dilatacijska kardiomiopatija (DKM) nađena je u 52 bolesnika (42,9%), hipertrofična (HKM) u 43 bolesnika (35,5%), a restrikcijska (RKM) u 6 bolesnika (4,8%). Jedanaest bolesnika (9%) uvršteno je u skupinu specifičnih kardiomiopatija. U 9 bolesnika (7,4%) nije bilo moguće učiniti razvrstavanje. U većine bolesnika s DKM utvrđena je dijagnoza prije navršene treće godine života (RR 1,9, 95% CI 1,4–2,47). Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji DKM u usporedbi s HKM (Z 0,923, p<0,1779), ali je nađena značajno niža učestalost RKM (Z 6,004, p<0,001). Biopsija endokarda i miokarda učinjena je sa svrhom da se utvrdi etiološki čimbenik primarnih kardiomiopatija u 22 bolesnika (12 m i 10 ž), u dobi od 1 do 17 godina (srednja dob 9,5 god.). Bioptati su analizirani svjetlosnom mikroskopijom (Dallaski kriteriji) u svih bolesnika, 13 bioptata analizirano je imunofluorescencijom, 8 imunohistokemijskim metodama (dva histokemijski uz bojenje kongoanskim crvenilom, jedan pod mikroskopom u polarizacijskom svjetlu), 7 elektronskom mikroskopijom, 5 PCR-metodom na DNA i RNA kardiotropne viruse. Od 10 pacijenata s DKM u četiri je nađena mionekroza kao posljedica akutnog miokarditisa, a u 6 kasni upalni proces, kao posljedica kroničnog imunosnog miokarditisa. U četvero rebiopsirane djece nađeno je potpuno izlječenje. U pet bolesnika s HKM dijagnoza je potvrđena histološki. Jedan preparat analiziran je elektronskom mikroskopijom zbog sumnje na mitohondriopatiju. Od četiri bolesnika s RKM, kod kojih se sumnja na upalni proces, ovaj je potvrđen patohistološkim nalazom u tri, a u jednog je bolesnika analiza bioptata pokazala primarnu amiloidozu (infiltracijsko-restrikcijska KMP). U jednog je bolesnika patohistološki utvrđena fibroelastoza, a u jednog je nađen tumor srca (fibrom).

Descriptors: Cardiomyopathies – diagnosis, pathology; Myocard – pathology; Biopsy

Summary. The purpose of this work was to show the importance of myocardial bioptate analysis using different methods in the diagram of diagnostic flow in primary cardiomyopathies in children. According to the guidelines of the Task Force on Cardiomyopathies of the WHO/ISFC, we identified 121 children (50 f and 71 m) as having cardiomyopathy, giving an average occurrence for all cardiomyopathies of 38.81 for each 10,000 pts examined in our outpatient clinics for paediatric cardiology. The dilated cardiomyopathy (DCM) was identified in 52 pts (42.9%), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in 43 pts (35.5%) and restrictive cardiomyopathy (RCM) in 6 pts (4.8%). We placed 11 pts (9.0%) in the group of specific cardiomyopathies. In nine pts (7.4%), it was impossible to classify the cardiomyopathy. Most of those with DCM had been diagnosed prior to the age of 3 years (RR 1.9, 95% CI 1.4–2.47). There were no statistically significant differences in the incidences of DCM as compared to HCM (Z 0.923, p<0.1779), but we encountered a significantly lower occurrence of RCM (Z 6.044, p<0,001). The biopsy of endocardium and myocardium was done to confirm the etiology of primary cardiomyopathy in 22 pts, 12 m and 10 f, age 1 to 17 (average age 9.5y). The bioptates were analysed by light microscope (Dallas criteria) in all pts, 13 bioptates by direct immunofluorescence, 8 by immunohystochemical method (two hystochemically by the method of coloring with Kongo red, one by the microscopy in polarised light), 7 by electron microscope, and 5 by PCR method where DNA and RNA of cardiotrophic viruses was used. Out of 10 pts with DCM, in 4 myonecrosis as a consequence of acute myocarditis and in 6 signs of late inflammatory processes, as a consequence of chronic immunologic myocarditis, were found. In 4 of them rebiopsy proved complete healing. In 5 pts with HCM the diagnosis was confirmed hystologically. One bioptate was analysed by electron microscope to rule out mitochondriopathy. Out of 4 pts with RCM due to inflammation, in 3 pathohistological findings proved diagnosis and in one showed primary amyloidosis. In one patient pathohystological finding showed fibroelastosis. In one patient heart tumor (fibroma) has been found.

Liječ Vjesn 2004;126:227–234

* **Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar Rebro, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Dalibor Šarić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.; Marija Jelušić, dr. med.; Nataša Rojnić-Putarek, dr. med.; Daniel Dilber, dr. med.), **Zavod za patologiju** (Dražen Jelašić, dr. med.; prof. dr. sc. Mira Šćukanec, dr. med.; Leo Pažanin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Rebro, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 12. svibnja 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

Kardiomiopatije (KMP) označavaju skupinu različitih bolesti koje zahvaćaju miokard. Načelno postoje primarne i sekundarne KMP. U primarnim kardiomiopatijama uzrok bolesti teško je utvrditi, pa su se dugo nazivale idiopatskim bolestima ili bolestima nepoznate etiologije. Danas se zna da su to bolesti miokarda *sui generis*, a suvremeni pristup sasvim je potisnuo pojam idiopatske bolesti. Funkcionalno se razlikuju tri osnovna tipa kardiomiopatija: dilatacijska (kongestivna) (DKM), hipertrofična (HKM) i restrikcijska kardiomiopatija (RKM), a postoji i manja skupina »neklasificiranih oblika«, kao i rijetka aritmogena kardiomiopatija desne klijetke.[1,2] Dilatacijska kardiomiopatija očituje se anatomski i funkcionalno dilatacijom i smanjenom sistoličkom funkcijom ventrikula, a klinički mogućim kongestivnim zatajenjem srca. Do sada su otkriveni i dokazani brojni uzroci ovog tipa kardiomiopatije (postmiokarditična imunološka zbivanja, metabolički uzroci, hipovitaminoze, mitohondriopatije).[3–5] Karakterističan znak hipertrofičnog oblika kardiomiopatije je primarna ventrikularna hipertrofija. Može biti s dinamičkim gradijentom lijeve ili desne klijetke ili bez njega, a razlikuje se koncentrična i asimetrična (septalna) hipertrofija. Najčešće prisutna funkcionalna promjena u hipertrofičnoj kardiomiopatiji jest smanjena relaksacija lijeve klijetke, dok je električna nestabilnost njezina najvažnija klinička karakteristika. Asimetrična hipertrofija septuma, nered stanica miokarda i sistoličko gibanje mitralnog aparata prema naprijed (SAM-fenomen – *septal anterior motion*) s izlaznim gradijentom česti su, ali ne i nužno prisutni nalazi.[6,7] Termin restrikcijska kardiomiopatija uključuje endomiokardnu fibrozu i fibroplastični parijetalni endokarditis. Anatomski, ispočetka je zahvaćen endokard, a kasnije miokard uz moguće taloženje trombotičkog materijala u ventrikule. Osnovna hemodinamska značajka RKM jest abnormalna dijastolička funkcija; postoji restrikcija (ograničenje) punjenja lijeve ili/i desne klijetke zbog rigidnosti i nerastegljivosti. Kontrakcijska je funkcija različito očuvana.[8,9] Biopsija miokarda u diferencijalnoj dijagnozi kardiomiopatija dječje dobi još nije postala rutinska metoda, već se radi uglavnom u specijaliziranim centrima.[10] U kardiologiju odraslih uvedena je još sredinom sedamdesetih te je postala rutinska i često rabljena metoda s relativno malim rizikom.[11] Odbacivanje pojma idiopatski treba ponajviše zahvaliti upravo napretku u analizi bioptata miokarda, pa se njezina indikacija nalazi u prvom redu u postavljanju etiološke dijagnoze, ali daje i smjernice za liječenje te se dadu naslutiti tijek i prognoza bolesti. Ona je, međutim, besmislena sama po sebi ako se bioptički materijal ne može adekvatno laboratorijski obraditi različitim metodama koje će ovdje biti opisane.

Cilj

Cilj rada jest pokazati vrijednost laboratorijske obrade bioptata srčanog mišića različitim metodama u diferencijalnoj dijagnozi primarnih kardiomiopatija u djece. Želja je istaknuti važnost takve obrade osobito u diferencijalnoj dijagnozi dilatacijskih kardiomiopatija koje su posljedica preboljelog miokarditisa. Posebno se raspravlja o dilemi perzistirajućeg i replicirajućega virusnoga genoma i o odnosu tog nalaza prema liječenju bolesti imunosupresivima (kortikosteroidi), antivirusnim sredstvima ili transplantaciji srca.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U ovom radu prikazano je dvadeset i dvoje bolesnika kod kojih je učinjena ljevostrana endomiokardijalna biopsija radi utvrđivanja etiologije primarne kardiomiopatije. Bilo je 12 i 10 ženske djece u dobi od 1 do 17 godina (srednja dob 9,5 godina). Četvero je djece biopsirano s dijagnozom HKM u dobi od 7 do 15 godina (srednja dob 12,5 godina), dvanaestero zbog DKM u dobi od 1 do 17 godina (srednja dob 12,5 godina), petero djece s dijagnozom RKM u dobi od 11 do 15 godina (srednja dob 14 godina) i jedno dvogodišnje dijete sa sumnjom na tumor. Samo je troje biopsiranih imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na kardiomiopatiju; jedan s HKM i dvoje s RKM (brat i sestra čija majka također ima RKM). Pet bolesnika s DKM imalo je pridruženu srčanu grešku (atrijski septumski defekt u dvoje, ventrikularni septumski defekt u jednoga, TA IB u jednog i aortna insuficijencija u jednoga). U četiri od 12 biopsiranih bolesnika s DKM postoje jasni anamnestički podaci o klinički preboljelom miokarditisu. Razvrstavanje prema kriterijima NYHA pokazuje da su najteže simptome imali bolesnici s DKM, a najblaže simptome bolesnici s HKM (tablica 1).

Metode

1. Biopsija miokarda

Endomiokardijalna biopsija lijeve klijetke izvodi se transkateterski kroz femoralnu arteriju, u lokalnoj anesteziji. Duga uvodnica uvodi se kroz femoralnu arteriju i aortu te kroz aortnu valvulu u šupljinu lijeve klijetke s pomoću posebnog katetera (»pig tail«). Putem nje uvodi se na poseban način bioptom (s pomoću kojeg je moguć i elektrofiziološki zapis). Uzimaju se 3–5 uzoraka, a tkivo se odmah stavlja u fiksacijsku otopinu (formaldehid ili 2%-tni glutaraldehid) za svjetlosni i elektronski mikroskop ili u tekući dušik za kasnije biokemijske i molekularnogenetičke analize.

Priređivanje histološkog preparata: Fiksacijom histološkog materijala denaturiraju se i koaguliraju tkivni proteini, čime se sprečava raspadanje tkiva i postiže trajno očuvanje njegove prirodne strukture. To je osnovna i najvažnija faza u toku priređivanja histološkog preparata. Fiksira se u 10%-tnom formalinu u trajanju od dva sata, slijedi ispiranje u destiliranoj vodi

Tablica 1. *Klinički simptomi i anamneza u djece s primarnom kardiomiopatijom koja su imala biopsiju srca*
Table 1. *Clinical and anamnestic findings of children with primary cardiomyopathy who had a heart biopsy*

Dijagnoza Diagnosis	Br. djece No of child.	Dob (god.) Age (yrs)	Pozitivna anamneza Positive history	Pridružena srčana greška Additional heart disease	Miokarditis Myocarditis	Simptomi/Symptoms NYHA I	 NYHA II	 NYHA III	 NYHA IV
HKM HCM	4	12,5 (7–15)	1	–	–	2	1	1	–
DKM DCM	12	12,5 (1–17)	–	5	4	4	1	6	1
RKM RCM	5	14 (11–15)	2	–	–	–	3	2	–
Tumor cordis	1	2	–	–	–	–	–	1	–

Legenda/Legend: HKM/HCM – hipertrofična kardiomiopatija/hypertrophic cardiomyopathy, DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy, RKM/RCM – restrikcijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy, NYHA – New York Heart Association

(5 min), dehidriranje u alkoholu (5 min), uklapanje u parafin (1 min) i rezanje na debljinu od 3 do 5 μm.

Svjetlosna mikroskopija: Rutinska histokemijska bojenja koja se rabe u svjetlosnomikroskopskoj dijagnostičkoj evaluaciji endomiokardijalnih bolesti su hemalauneozinsko i Malloryjevo bojenje. Dijagnostička evaluacija svjetlosnom mikroskopijom temelji se na Dallaskim kriterijima.[12] Kriteriji za interpretaciju nalaza različiti su ovisno o tome radi li se o prvoj ili o ponovljenim biopsijama. *Kod prve biopsije* posrijedi je *miokarditis* ako se nalazi nekroza ili/i degeneracija miocita uz infiltraciju limfocitima te uz vakuolizaciju i disrupciju. *Granični miokarditis* označen je vrlo oskudnom staničnom infiltracijom, bez jasnog oštećenja miocita, pa se stoga ne može postaviti sigurna dijagnoza. *Odsutnost miokarditisa* podrazumijeva nepostojanje gore opisanih promjena, ali ne isključuje druge patološke promjene. *Kod sljedećih biopsija perzistirajući (kronični) miokarditis* podrazumijeva stalnu prisutnost oštećenja i nekroze miocita (*miokarditis u rezoluciji, preboljeli miokarditis* i *rekurentni miokarditis)*. U opisu preparata strogo smo se držali Dallaskih kriterija. Od ostalih metoda koristili smo se *imunohistokemijom, imunofluorescencijom, elektronskom mikroskopijom i molekularnogenetičkim metodama, odnosno RT-PCR-detekcijom dijela virusnih genoma iz miokarda koju opisujemo.* Bioptat miokarda inkubiran je odmah u 1,5 ml tekućine RNAzol (biogenesis, Engleska) te homogeniziran u mikroepruvetama sa specijalno prilagođenim štapićima (Sigma, Njemačka). Nakon homogenizacije i dodavanja 1/10 volumena kloroforma slijedi kratka inkubacija uzoraka na 4°C. Zatim se centrifugira na 12000xg tijekom 10 minuta, nakon čega je vodena faza prenesena u novu mikroepruvetu RNA te precipitirana uz dodavanje 0,7 volumena izopropranolola i inkubacije tijekom 20 minuta na 4°C te izložena centrifugiranju na 12 000xg tijekom 10 minuta. Izopropranolol je uklonjen, a RNA talog otopljen u TE puferu. Kvaliteta i količina RNA analizirana je u 1%-tnom gelu agaroze. Izdvojena RNA rabi se u reakciji za sintezu komplementa DNA (engl. cDNA) uz pomoć enzima reverzne transkriptaze (Invitrogen, SAD). Dobivena komplementarna DNA upotrebljena je u lančanim reakcijama polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*) za detekciju dijela različitih virusnih gena, tj. rabljene su specifične DNA početnice (engl. primer) za detekciju enterovirusa, adenovirusa, citomegalovirusa, Epstein-Barrova virusa te herpes simpleks virusa. Uspješnost reakcije umnažanja provjerava se u 2%-tnom gelu agaroze i analizira pod UV svjetlom transluminatora.

2. Statistička analiza

Analiza incidencije izvedena je testom hipoteze za dvije proporcije jedne skupine (uzajamno isključive kategorije). Za testiranje specifične incidencije dilatacijskih i hipertrofičnih kardiomiopatija različitih dobnih skupina rabili smo relativni rizik (*Relative risk* – RR) s 95%-tnim intervalom pouzdanosti (*confidence interval – CI*).

Rezultati

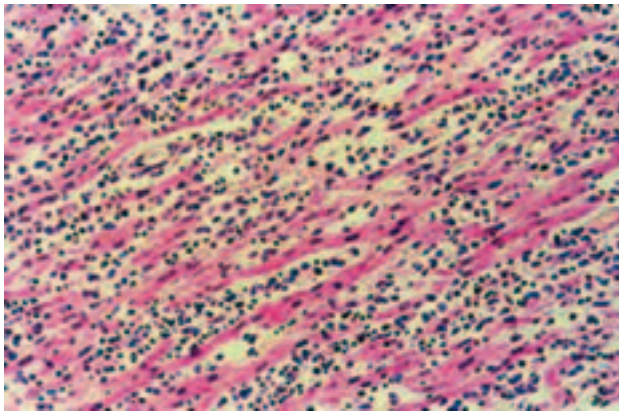
Biopsijski uzorci pregledani su svjetlosnim mikroskopom u svih, a elektronskomikroskopski u sedmero djece. U 13 bioptata učinjena je dodatna analiza direktnom imunofluorescencijom, u 8 imunohistokemijskim metodama (dva bojenjem kongoanskim crvenilom, jedan je pregledan mikroskopijom u polarizacijskom svjetlu), a pet bioptata dodatno je analizirano RT-PCR-metodom u potrazi za RNA-genomom kardiotropnih virusa. Rebiopsija je rađena u 4 bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom koji su jamačno preboljeli miokarditis (tablica 2). Za vrijeme i nakon zahvata nije bilo komplikacija. Opisi slika nalaze se ispod samih slika. Slika 1. prikazuje akutni miokarditis svjetlosnom mikroskopijom prema Dallaskim kriterijima na osnovi biopsije koja je učinjena mjesec dana poslije kliničke slike akutnog miokarditisa, u toku ranog oporavka i u općem dobrom stanju. U drugih bolesnika koji su obrađivani zbog dilatacijske kardiomiopatije nalazimo različite histološke promjene koje se mogu razvrstati prema Dallaskim kriterijima. Kronični miokarditis može se očitovati histološkim nalazom fibroze uz infiltraciju stanica kronične upale (slika 2A) i stanje dilatacijske kardiomiopatije bez upalnih stanica, a koje patolog očitava kao neodređenu granicu između kongestivne kardiomiopatije i kroničnog miokarditisa (slika 2B). Stanje poslije preboljelog miokarditisa može se očitovati fibrozom bez upalnih elemenata (slika 3A), ali imunohistokemijska analiza prikazuje u dijela bolesnika nakupljanje imunoglobulina i komplementa (slika 3B). Pojačano fibrozno pretvaranje miokarda histološki se očituje zadebljanjem endokarda sa širokim trakama veziva te miocitolizom i stvaranjem vakuola oko jezgara (slika 4). U jedne djevojčice s teškom dilatacijskom kardiomiopatijom i kružnom atrijskom tahikardijom (*PJRT – permanent junctional reciprocating tachycardia*) prikazali smo histološki u ranoj fazi miokard koji je prožet vezivom 40–50%, bez upalnih stanica (slika 5A), ali imunohistokemijski s obiljem odloženog IgG te C3 i C4-komponente komplementa. Šest mjeseci nakon radiofrekventne ablacije akcesornog puta

Tablica 2. *Dijagnostičke metode analize bioptata miokarda u djece s primarnom kardiomiopatijom*

Table 2. *Diagnostic methods of analysing myocardial bioptate in children with primary cardiomyopathy*

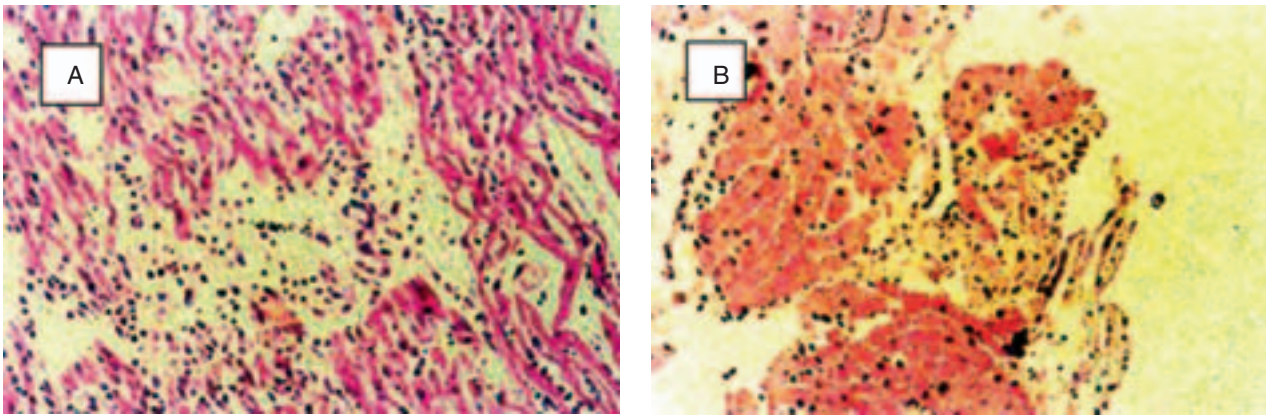
Dijagnoza Diagnosis	Br. djece No of children	Biopsija / Biopsy					Rebiopsija Re-biopsy
		SM	EM	IMH	IMF	PCR	
HKM/HCM	4	4	1	1	1	–	–
DKM/DCM	12	12	4	6	10	5	4
RKM/RCM	5	5	2	1	2	–	–
Tumor cordis	1	1	–	–	–	–	–

Legenda/Legend:
HKM/HCM – hipertrofična kardiomiopatija/hypertrophic cardiomyopathy, DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy, RKM/RCM – restrikcijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy, SM – svjetlosna mikroskopija/light microscopy, EM – elektronska mikroskopija/electron microscopy, IMH – imunohistologija/immunohistology, IMF – imunofluorescencija/immunofluorescence, PCR – reverse transcriptase-polymerase chain reaction



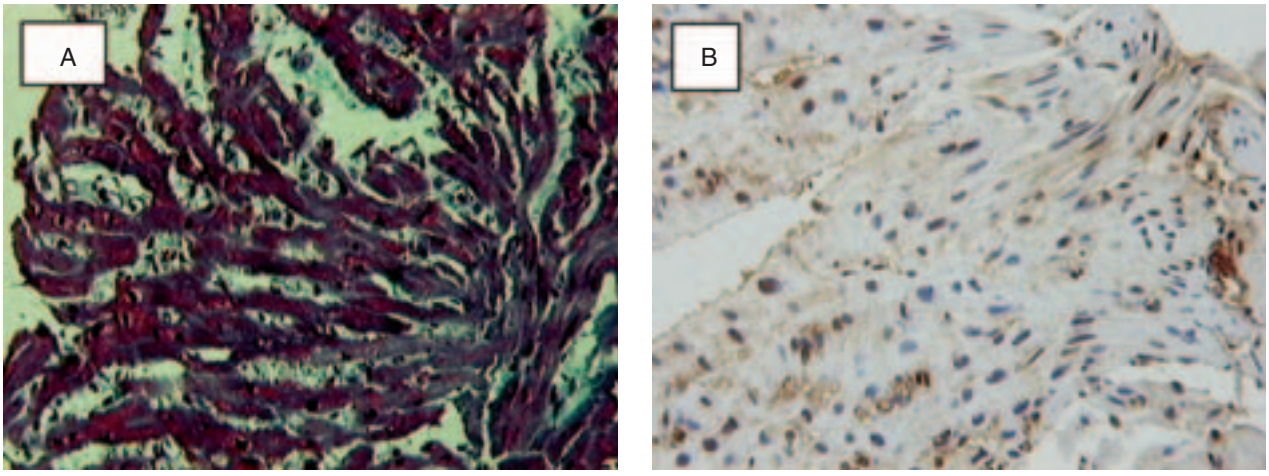
Slika 1. *Akutni miokarditis – svjetlosna mikroskopija (Dallaski kriteriji); obilni intersticijski infiltrat od limfocita, plazma-stanica i eozinofila. Mišićna su vlakna dijelom nabubrena i hipereozinofilna. (HE, povećanje 100×)*

Figure 1. *Acute myocarditis – light microscopy (Dallas criteria) shows massive interstitial infiltrates of lymphocytes, plasma cells and eosinophils. Muscle fibers are partially edematous and hypereosinophilic (HE, enlargement 100×)*



Slika 2. A. *Kronični miokarditis – svjetlosna mikroskopija (Dallaski kriteriji); miokarditis nepoznate etiologije, histološki fibroza i infiltracija stanica kronične upale. (HE, povećanje 100×). B. Dilatacijska kardiomiopatija bez upalnih stanica – primjer kliničkog i patohistološkog nalaza koji prikazuje neodređenu granicu između idiopatske kongestivne kardiomiopatije i kroničnog miokarditisa. (HE, povećanje 40×)*

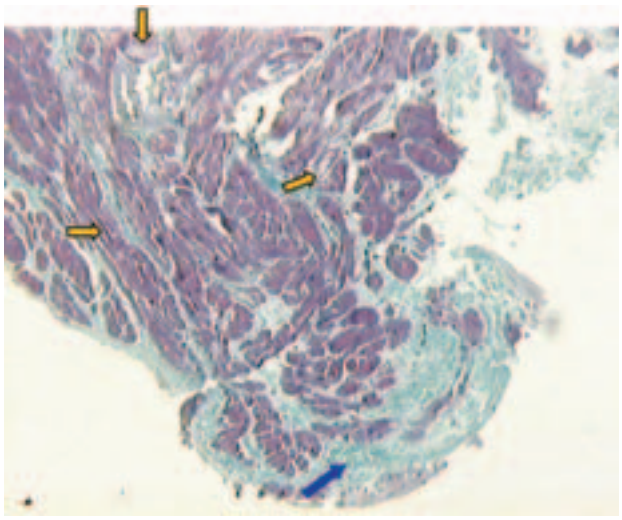
Figure 2. A. *Chronic myocarditis, unknown etiology – light microscopy (Dallas criteria); fibrosis and chronic inflammatory cells. B. Dilatative cardiomyopathy without inflammatory cells. This is a clinical and pathohistological example of a borderline finding between congestive cardiomyopathy and chronic myocarditis. (HE, enlargement 40×)*



Slika 3. A. *Stanje poslije miokarditisa s fibrozom. Brojna mišićna vlakna razmaknuta su rahlim vezivnim tkivom, a ponegdje se vide i vrlo uski tračci vezivnog tkiva koji presijecaju mišićna vlakna. (Mallory, povećanje 400×). B. Imunohistokemijski dilatacijska kardiomiopatija – odlaganje imunoglubulina i komplementa (C3, C4, IgG). Imunohistokemijskim bojenjem vidi se srednje obilno nakupljanje IgG-a (smeđe, povećanje 100×)*

Figure 3. A. *Condition following fibrous myocarditis. Large number of muscle fibers appears parted by fibrous tissue, which in some areas of the sample transects striated muscle fibers (Mallory staining). B. Dilated cardiomyopathy – immunohistology-deposits of immunoglobulins and complements (C3, C4, IgG) and moderate accumulation of IgG. (brown, enlargement 100×)*

i liječenja steroidima nalazimo većim dijelom uredan miokard uz ostatne ožiljke (slika 5B), sada s vrlo oskudnim nalazom IgG i komplementa imunohistokemijski. Cijeli tijek bolesti sugerira mehaničko oštećenje miokarda zbog prirođene aritmije s posljedičnim imunohistokemijskim promjenama. Kod još četvero djece s kliničkom dijagnozom DKM svjetlosnom mikroskopijom je utvrđena mionekroza, vjerojatno uzrokovana preboljelim miokarditisom. U još šestero bolesnika postavili smo konačnu dijagnozu dilatacijske kardiomiopatije, i to u svih šest kao posljedicu upalnih zbivanja tijekom vjerojatno preboljelog miokarditisa. Četvero djece je rebiopsirano, od toga u troje bolesnika s kliničkom dijagnozom dilatacijske kardiomiopatije, nakon što je prvom biopsijom postavljena patohistološka dijagnoza kroničnog miokarditisa. Rebiopsijom je dokazana sanacija patohistološkog nalaza kao rezultat uspješnosti terapije te dijagnoza dilatacijske kardiomiopatije kao posljedice preboljelog miokarditisa. Kod dvoje djece s asimetričnom hipertrofičnom kardiomiopatijom, jednog s pozitivnom, a drugog bez pozitivne obiteljske anamneze, pronađen je patohistološki nalaz karakterističan za hipertrofičnu kardiomiopatiju. Kod petnaestogodišnjeg dječaka uredne osobne i obiteljske anamneze, bez subjektivnih tegoba, sa slučajnim nalazom šuma nad prekordijem te promjenama u EKG-u i ECHO nalaz upućuje na hipertrofičnu kardiomiopatiju. Mišićna su vlakna nepravilna rasporeda, kratka i široka, a jezgre su velike i hiperkromatske. Ipak, to nije nedvojbeno dokazano: svjetlosna i elektronska mikroskopija, kao i imunohistokemijska analiza, upućivale su na fiziološku hipertrofiju mišića, dok je nalaz imunofluorescencije upućivao na imunosno zbivanje u miokardu. Kod jednog bolesnika s kliničkom dijagnozom hipertrofične kardiomiopatije patohistološki nalaz potvrdio je dijagnozu. Elektronskomikroskopski nalaz u djeteta s asimetričnom hipertrofičnom kardiomiopatijom prikazuje dezorganizirane miofibrile s iregularnim Z-tračcima. Od pet bolesnika s restrikcijskom kardiomiopatijom u troje djece na osnovi patohistološkog nalaza postavili smo dijagnozu restrikcijske kardiomiopatije kao posljedice upalnog zbivanja. Široki tračci veziva jasno presijecaju mišićna vlakna i razmiču ih te čine 20–25% tkiva.



Slika 4. *Dilatacijska kardiomiopatija – fibrozno pretvaranje miokarda poslije preboljelog miokarditisa; zadebljan endokard i široke trake veziva (⇨) razdvajaju mišićna vlakna. Mjestimice se nalazi miocitoliza (⇨), tj. stvaranje vakuola oko jezgara. (Mallory, povećanje 100)*

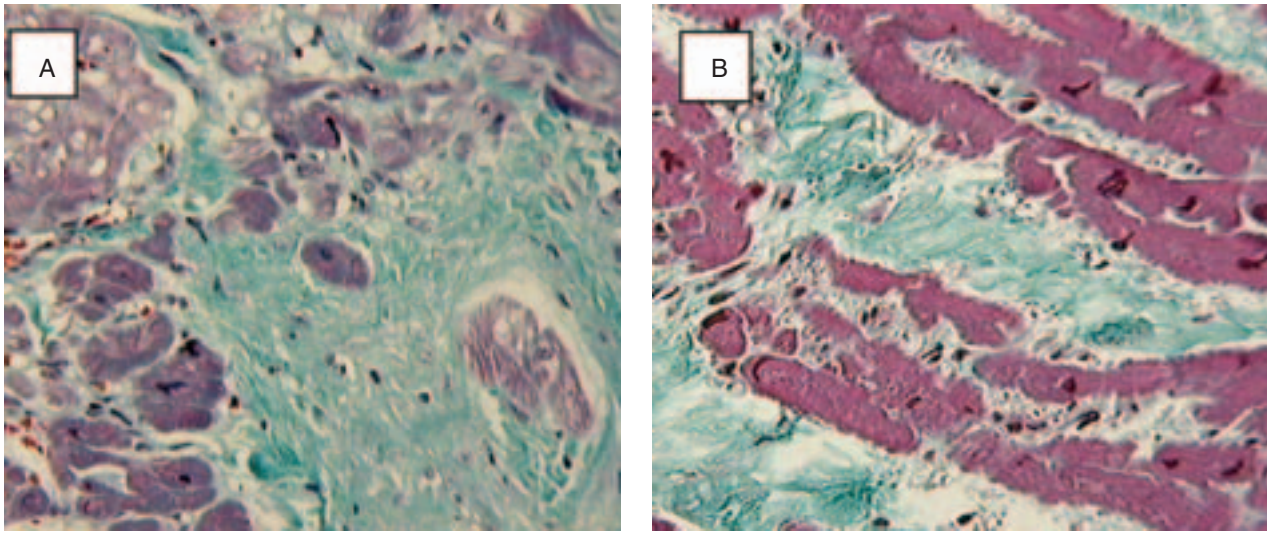
Figure 4. *Dilated cardiomyopathy – myocardial fibrosis after acute myocarditis; the thickening of the endocardium with broad fibrous threads, (⇨) which separate muscle fibers. In some areas myocytolisis (⇨) (vacuolization around nuclei) can be seen. (Mallory, enlargement 100×)*

Patohistološki nalaz uzorka petnaestogodišnje djevojčice s kliničkom dijagnozom restrikcijske kardiomiopatije pokazao je primarnu amiloidozu srca. Mikroskopijom u polarizacijskom svjetlu utvrđena je birefrigerencija prema žuto-zelenoj nijansi tipična za amiloid (slika 6). Kod jednog bolesnika patohistološki nalaz odgovarao je fibroelastozi. Svjetlosnom mikroskopijom histološki je nađen zadebljali endokard iz kojega se protežu široki tračci vezivnog tkiva između snopova mišićnih vlakana, tračci mjestimično poprečno razaraju mišićna vlakna. Zadebljani endokard na mnogim mjestima nadomješta mišićno tkivo. Ovaj je dječak imao i defekt interatrijskog septuma tipa ostium secundum. Poslije operacijskog zatvaranja defekta došlo je do pogoršanja i iznenadne smrti. Primarna mitohondriopatija utvrđena je kod jednog bolesnika uporabom elektronske mikroskopije: uočene su nakupine mitohondrija različite veličine, nepravilnih oblika, poremećenih struktura krista, mnogi mitohondriji bili su nabubreni i vakuolizirani (slika 7). Taj je nalaz korelirao s patologijom neuromuskularnog sustava (skapulo-peronealna amiotrofija). Klinička dijagnoza odgovarala je restrikcijskoj kardiomiopatiji. Nalaz biopsije miokarda u dvogodišnjeg dječaka koji je patio od recidivirajućih ventrikularnih tahikardija nedvojbeno je pokazao da je riječ o tumoru srca – fibromu (slika 8). U 19 bioptata imali smo elemente akutnog ili preboljelog miokarditisa, odnosno, miokarditisa u toku. Petnaest bolesnika biopsirano je primarno, a četiri su rebiopsirana. Od toga je bilo pet bolesnika s restrikcijskom kardiomiopatijom i 14 s dilatacijskom kardiomiopatijom. Kada smo razvrstali patohistološke nalaze po kardiopatološkoj klasifikaciji, dobili smo samo dva bioptata s akutnim miokarditisom (10,5%), i to kod dilatacijskih kardiomiopatija, ni jednog bolesnika s fulminantnim miokarditisom (zato što se u tako teškom stanju ne preporučuje biopsija), dva bioptata s kroničnim aktivnim miokarditisom (10,5%) od čega je jedna rebiopsija, sedam bioptata s kroničnim perzistentnim miokarditisom (36,8%), od čega u tri kod RKM, a četiri s DKM (jedna rebiopsija) te u sedam bioptata kronični miokarditis s fibrozom (36,8%), od čega dva s RKM i pet s DKM (jedna rebiopsija) (tablica 3).

Molekularnogenetička RT-PCR-detekcija dijela virusnih genoma iz miokarda rađena je kod pet bioptata i nije dala pozitivnih rezultata ni u jednog od naših bolesnika.

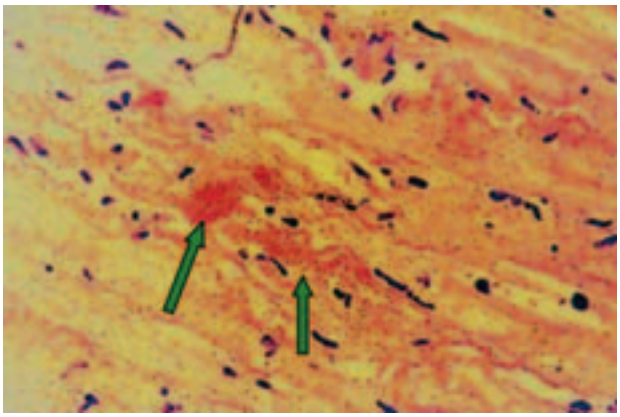
Rasprava

Biopsija miokarda dobro je etablirana dijagnostička metoda, s vrlo malo komplikacija. Uvedena je rano u odraslih radi dijagnoze miokarditisa, antraciklinske kardiomiopatije i odbacivanja transplantata. Već 1982. Stanfordska skupina izvještava



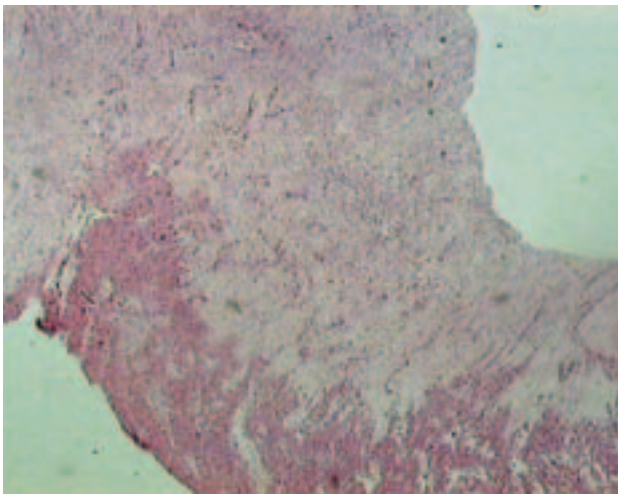
Slika 5. A. *Vezivno pretvaranje mišićnih vlakana kod teške aritmogene kardiomiopatije; miokard je difuzno prožet širokim tračcima vezivnog tkiva koji se zrakasto šire u svim smjerovima, tako da je oko 40–50% preparata zahvaćeno vezivom. (Mallory, povećanje 400×) B. Oporavak poslije ablacije i uspostave sinusnog ritma (šest mjeseci poslije); miokard je najvećim dijelom uredan, mjestimice se nađu tračci vezivnog tkiva, a u jednom dijelu nalazi se veća količina vezivnog tkiva bez upalnih stanica i kapilara koja odgovara starijem ožiljku (Mallory, povećanje 400×)*

Figure 5. A. *Myocardial fibrous changing in severe arrhythmogenic cardiomyopathy; 40–50 % diffuse fibrous changes spreading in all directions can be seen. B. Recovery after ablation and having sinus rhythm (six months later); mostly normal myocardium, threads of fibrous tissue are seen sporadically. On one spot more fibrous tissue is present but without inflammatory cells and capillaries which correspond to an older scar. (Mallory, enlargement 400×)*



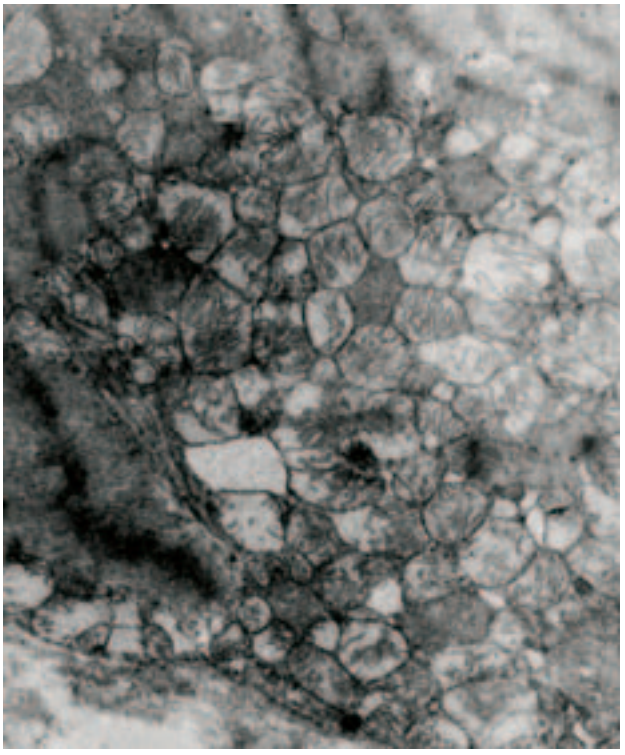
Slika 6. *Restrikcijska kardiomiopatija uvjetovana infiltracijom miokarda amiloidom. Srčana amiloidoza. Biopsijski uzorak je komadić miokarda. Mikroskopijom u polarizacijskom svjetlu dobije se u području intersticija dvolom prema žuto-zelenoj nijansi, tipičan za amiloid. (Kongoansko crvenilo, povećanje 400×)*

Figure 6. *Restrictive cardiomyopathy caused by amyloidal deposits in the myocardium. Heart amyloidosis. The tissue sample is a piece of myocardium. Crossed-polaroid results in yellow-green color, typical for amyloid. (Congo red stain, enlargement 400×)*



Slika 8. *Tumor srca. Histološki, tumor je građen od valovitih snopova kolagenih vlakana izmiješanih s elastičnim vlaknima koja urastaju u muskulaturu srca. (HE, povećanje 40×)*

Figure 8. *Heart tumor. Histologically, the tumor is composed of collagen bundles mixed with elastic fibers penetrating into the heart. (HE, enlargement 40×)*



Slika 7. *Elektronska mikroskopija srčanog mišića (kardiomiopatija – mitohondriopatija). Miociti su ispunjeni povećanim brojem mitohondrija uz redukciju broja miofibrila. Mitohondriji su nepravilnih oblika, neki su nabubreni. (povećanje 14 700×)*

Figure 7. *Electron microscopy of the heart muscle (Cardiomyopathy-mitochondriopathy). There are myocytes full of mitochondria and with reduced number of myofibrils. Mitochondria are irregular and edematous. (enlargement 14 700×)*

Tablica 3. *Kardiopatološka klasifikacija slučajeva s miokarditisom*
Table 3. *Cardiopathologic classification of myocarditis cases*

Kardiopatološki nalaz Cardiopathogenic finding	RKM RCM	DKM DCM	Total	%
Akutni/Acute	/	2	2	10,5
Fulminantni/Fulminant	/	/	/	/
Kronični aktivni Chronic active	/	2	2	10,5
Kronični perzistentni Chronic persistent	3	4	7	36,8
Kronični s fibrozom Chronic with fibrosis	2	5	7	36,8

Legenda/Legend:
RKM/RCM – restrikcijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy, DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy

o 4000 biopsija srca s vrlo malim brojem komplikacija.[15] S razvojem tehnologije biopsija je postala svakodnevna metoda i u pedijatrijskoj kardiologiji. Schmalz i Kemnitz 1991. godine izvješćuju o ishodu 95 biopsija u djece, opisujući samu tehniku biopsije i prevenciju tromboembolije, perforacije i hemoperikarda.[16] Najveći se rizik spominje kod djece koja imaju inotropnu potporu zbog miokarditisa. Na tisuću biopsija spominje se devet perforacija srca, aritmije poslije zahvata i jedna koronarna fistula te po jedan pneumotoraks i hematotoraks.[24] Mali rizik ističe i Margaret E. Billingham, navodeći nepublicirane podatke Stanfordske skupine gdje od 200 djece podvrgnute miokardijalnoj biospiji, ni jedno nije imalo komplikacija.[17] Oba autora ističu da je biopsija smislena samo ako je moguća dobra analiza bioptata te ako se rabe Dallaski kriteriji u svjetlosnoj mikroskopiji i molekularnogenetička analiza kod sumnje na miokarditis.[15–17]

Svojom retrospektivnom studijom u razdoblju od 1988. do 1998. godine našli smo da 38,81 dijete na 10 000 djece ima kardiomiopatiju, od čega 58,7% u muške i 41,3% u ženske djece. Najčešća je dilatacijska (42,9%), a potom hipertrofična (35,5%) i restrikcijska (4,8%) kardiomiopatija. U 7,4% bolesnika nije bila moguća klasifikacija. Među hipertrofičnim kardiomiopatijama 34,8% bolesnika imalo je asimetrični, a 65,2% simetrični tip. Epidemiološki detalji ove studije su publicirani.[13] Tijekom *follow-up* studije umrlo nam je 10 bolesnika (4 s HKM, 4 s DKM, jedan s RKM i 1 sa specifičnom kardiomiopatijom). U ovom radu prikazujemo ishod rezultata biopsije miokarda, odnosno važnost laboratorijske obrade bioptata miokarda u dijela

djece u koje je ona učinjena. Preliminarne rezultate biopsije miokarda prikazali smo prije osam godina u domaćoj literaturi.[14] Ni mi nismo kod biopsije miokarda imali ni jednu komplikaciju.

Uz čitav niz primarnih endomiokardijalnih bolesti, mnogi autori zalažu se i za biopsiju miokarda kod djece sa sistemnim bolestima (sklerodermija, sistemni eritemski lupus, nodozni poliarteritis, juvenilni dermatomiozitis, miješana bolest vezivnog tkiva), endokrinološkim bolestima (hipertireoza, karcinoid, feokromocitom), kardiomiopatije inducirane lijekovima (doksorubicin, interferon, pronison), ali i bolesti kao što su neuromuskularne i neoplastične, sarkoidoza, hemokromatoza i amiloidoza, te kod infekcije HIV-om. Na taj se način opisuje cijeli histološki spektar kardiomiopatija.[18] Na osnovi pažljivog pregleda bioptata moguće je učiniti kvantitativnu evaluaciju inflamacije,[19] ali i razvrstati kliničko-patološki nalaz na akutni, fulminantni, kronični-aktivni, kronični i perzistentni.[18] I kod naših bolesnika većinom je kvantificirano pretvaranje mišićnog tkiva u vezivno, a nalazi su razvrstani prema Dallaskim kriterijima, kako je navedeno na tablici 3. Omjer akutnih prema kroničnim miokarditisima kod naših bolesnika značajno se razlikuje od recentnih literaturnih podataka. To je vjerojatno uvjetovano većim oprezom i kasnijim pristupom biopsiji nego u specijaliziranim centrima.

Veliko indikacijsko područje za biopsiju miokarda svakako su srčane aritmije. Nije dovoljno samo elektrofiziološko ispitivanje, već i biopsija miokarda, kako bi se liječenju pristupilo etiološki. Recentna literatura opisuje vrijednost biopsije miokarda u prevenciji iznenadne smrti kod djece s ventrikularnim preekscitacijskim sindromima (Sy. WPW, Sy. LGL), pri čemu se ističe potreba segmentalne biopsije ventrikula i atrija. To osobito vrijedi za djecu koja zbog aritmija doživljavaju sinkopalne krize i palpitacije. Tu se ističe opis izoliranog atrijalnog miokarditisa kao supstrata za razvoj paroksizmalne atrijalne fibrilacije.[20] Miokarditis se opisuje i kao uzrok poremećaja interventrikularnog provođenja s dramatičnim ishodom,[21] ali i teške posljedice autoagresivnog zbivanja kod miokarditisa.[22] U svom dosadašnjem radu učinili smo biopsiju u djeteta s dilatacijskom kardiomiopatijom uzrokovanom dugotrajnom aritmijom koja se elektrokardiografski očitovala kao atrijska kružna tahikardija, PJRT (permanent junctional reciprocating tachycardia). U ranoj fazi nakon ablacije, kada je tek uspostavljen sinusni ritam, nalazimo 40–50% srčane muskulature zahvaćene vezivnim tkivom, a imunohistokemijski nalazimo odlaganje imunoglobulina i komplementa. Nakon šestomjesečne terapije steroidima nalazimo tek mjestimične ožiljke bez imunosnog procesa u srcu. Ovo je primjer kako aritmije mogu biti razlogom autoagresivnog procesa, bez upalne infiltracije (slika 5A i B). Rad je publiciran u sažetku.[23] Iako je od prvorazredne važnosti, analiza bioptata za hipertrofične kardiomiopatije (sumnja na mitohondriopatije ili encefalomiokardiopatije) i rijetke restrikcijske kardiomiopatije, ipak najveće područje za analizu predstavlja dilema što je etiologija dilatacijskih kardiomiopatija. Pri tome je od prvorazredne važnosti distinkcija unutar dilatacijskih kardiomiopatija. To je važno stoga što one kod djece čine najveći broj kardiomiopatija, a i zato što se nakon konačne dijagnoze može ispravno terapijski pristupiti. Jedan od problema u patološkom nalazu jest činjenica da različiti patomehanizmi mogu izazvati istovjetne histološke promjene. Stoga je uvođenje Dallaskih kriterija[12] i rebiopsija miokarda od ključne važnosti za dijagnozu. Neki su, međutim, nalazi apsolutno patognomonični za specifičnu bolest. Tako se, na primjer, može dokazati glikogen PAS-bojenjem ili željezo bojenjem berlinskim modrilom, čime se dokazuje glikogenoza ili hematokromatoza kod restrikcijskih kardiomiopatija. Isto se tako kongoanskim crvenilom može dokazati amiloidoza. Iako vrlo rijetka kod djece, jedna je naša bolesnica imala restrikcijsku (infiltracijsku) kardiomiopatiju, jamačno uvjetovanu amiloidozom. Sastav infiltrata može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi te se tako pretežno limfocitni infiltrat vidi najčešće kod idiopatskog, virusnog, toksičnog miokarditisa, kao i pri zahvaćenosti miokarda kod sistemnih bolesti veziva, sarkoidoze i Kawasakijeve bolesti te limfoma. Neutrofilne granulocite nalazimo u ranim stadijima idiopatskog i virusnog miokarditisa, kod bakterijskih infekcija i ishemičnih promjena. Eozinofili prevladavaju kod hipersenzitivnih miokarditisa, parazitnih infestacija te hipereozinofilnog sindroma. Gigantske stanice nalaze se kod nekih tipova idiopatskog i hipersenzitivnog miokarditisa te sarkoidoze, ali su od osobite važnosti u dijagnozi reumatske vrućice i granulomskih infekcija.[25–28]

Od posebne je važnosti utvrditi ima li pacijent s dilatacijskom kardiomiopatijom i s elementima miokarditisa nazočnost virusa u srcu, odnosno virusnoga genoma. Danas bi svaka biopsija kod takvog djeteta u krajnjem dijagnostičkom toku morala biti podvrgnuta RT-PCR-analizi (reverse-transcriptase polymerase chain reaction). Svrha je ovog pregleda da se utvrdi je li posrijedi nereplicirajuća ili replicirajuća enteroviralna RNA.[29,30] O ishodu ove pretrage ovisi i dijagnostička odluka. Ako se nađe replicirajuća RNA, posrijedi je kronična virusna bolest srca koju valja liječiti dugotrajno antivirusnim lijekovima, a ako je posrijedi nereplicirajuća RNA, proces (najčešće imunosno pretvaranje) moguće je, prema literaturnim podacima, suprimirati imunosupresivima.[31] U dosadašnjem radu nismo uspjeli savladati ovu zadnju zapreku u razlikovanju replicirajuće od nereplicirajuće virusne RNA, pa stoga naš dijagram dijagnostičkog toka, kao ni konačna odluka o načinu liječenja dilatacijskih kardiomiopatija kao vjerojatne posljedice preboljelog miokarditisa, nije završen. Prije nego se pristupi transplantaciji srca valja iskoristiti sve konzervativne mogućnosti.

LITERATURA

1. *Richardson P, McKenna W, Bristow M i sur*. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1995;93:841–842.
2. *McKenna WJ, Thiene G, Nava A i sur*. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 1994;71:215–8.
3. *Felkner GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baugman KL, Kasper EK*. The Spectrum of Dilated Cardiomyopathy. Medicine 1999;78:270–83.
4. *Caforio ALP, Mahon NJ, McKenna WJ*. Cardiac Autoantibodies to Myosin and Other Heart specific Autoantigens in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. Autoimmunity 2001;34:199–204.
5. *Osterziel KJ, Scheffols T, Oerrot A, Dietz R*. Genetik der dilatativen Kardiomyopathie. Z Kardiol 2001;90:461–9.
6. *Wingle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG*. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. Circulation 1995;92:1680–92.
7. *Fananapazir L*. Advances in Molecular Genetics and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. JAMA 1999;281:1746–51.
8. *Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V*. Restrictive cardiomyopathy. N Engl J Med 1997;33:267–76.
9. *Schoenfeld MH, Supple EW, Dec GW, Fallon JT, Palacios IF*. Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis: role of endomyocardial biopsy in avoiding unnecessary thoracotomy. Circulation 1987;75:1012–7.
10. *Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL i sur*. Complications of Endomyocardial Biopsy in Children. J Amer Coll Cardiol 1999;34:2105–10.
11. *Fruastaci A, Pieroni M, Chimenti C*. The role of myocardial biopsy in the diagnosis of cardiomyopathies. Ital Heart J 2002;3:348–53.
12. *Aretz HT*. Myocarditis: The Dallas criteria. Human Pathol 1987;18:19–24.
13. *Malčić I, Jelušić M, Kniewald H, Barišić N, Jelašić D, Božikov J*. Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last ten years. Cardiol Young 2002;12:23–9.
14. *Malčić I, Kapitanović H, Šćukanec-Špoljar M, Pažanin L, Ferenčić Ž, Jelić I*. Vrijednost biopsije miokarda u diferencijalnoj dijagnozi primarnih kardiomiopatija u djece. Pediatr Croat 1995;39:43–9.
15. *Fowles RE, Mason JW*. Endomyocardial biopsy. Ann Intern Med 1982; 97:885.

16. *Schmaltz AA, Kemnitz J*. Endomyocardial biopsy in infancy and children: an overview. Progress in cardiology 1991;2:81–90.
17. *Billingham ME*. The safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents. JACC 1990;1(2):443–4.
18. *Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK.* The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins Experience with 1 287 patients.
19. *Cassling RS, Linder UJ, Sears TD i sur*. Quantitative evaluation of inflammation in biopsy specimens from idiopathically failing or irritable hearts: Experience in 80 pediatric and adult patients. Am Heart J 1985; 110/4:713–9.
20. *Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G*. Ventricular preexcitation in children an young adults. Atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. Circulation 2001;1:29–27.
21. *Matsuura H, Palacios IF, Dec GW i sur*. Intraventricular conduction abnormalities in patients with clinically suspected myocarditis is associated with myocardial necrosis. Am Heart J 1994;127:1290–7.
22. *Baba A, Yoshikawa T, Mitamura H, Akaishi M, Ogawa S*. Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase in patients with dilated cardiomyopathy: autoimmune basis for ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure. Jap J Cardiol 2002;39:50–1.
23. *Malčić I, Buljević B, Kaltenbruner W i sur.* Permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT) and dilated cardiomyopathy (DCM). Z Kardiol 2002;91:34.
24. *Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL i sur*. Complications of endomyocardial biopsy in children. JACC 1999;34:2105–10.
25. *Osterziel KJ, Scheffold T, Parrot A, Dietz R*. Genetik der dilatativen Kardiomyopathie. Z Kardiol 2001;90:461–9.
26. *Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R*. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. N Engl J Med 1997;336:1860–6.
27. *Kuehl U, Daun B, Seeberg B, Schultheis H-P, Strauer BE*. Dilatative Kardiomyopathie – eine chronische Myocarditis? Herz 1992;17:97–106.
28. *Herzum M, Maisch B*. Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. Herz 1992;17:91–6.
29. *Why HJF, Meany BT, Richardson PJ i sur*. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. Circulation 1994;89:2582–9.
30. *Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U i sur*. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular disfunction and clinical suspected myocarditis. Circulation 1999;99:889–895.
31. *Masson JW, O'Connell JB, Herskowitz A i sur*. A clinical trial of immunosupressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995;333:269–75.

ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S HIPERTENZIVNOM KRIZOM U CENTRU ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ DOMA ZDRAVLJA OPATIJA

TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSIVE CRISIS IN EMERGENCY DEPARTMENT OF OPATIJA HEALTH CARE CENTER

IRENA MARKIĆ, MILICA KATIĆ, DEAN MARKIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – klasifikacija, komplikacije, farmakoterapija; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Hitno liječenje – metode

Sažetak. Svrha istraživanja bila je utvrditi učestalost te značajke zbrinjavanja bolesnika s arterijskom hipertenzijom u službi izvanbolničke hitne medicinske pomoći. Uvidom u dokumentacijske listove 9677 bolesnika pregledanih tijekom 2001. godine u Centru za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija izdvojeno je 727 bolesnika s povišenim arterijskim tlakom koji su svrstani u četiri skupine prema klasifikaciji povišenog arterijskog tlaka u hitnoj medicini. Prosječna dob pacijenata s arterijskom hipertenzijom bila je 66,5 godina. Hipertenzivnu krizu imala su 333 bolesnika (3,4%), uz najveću pojavnost u ranim večernjim satima, subotom te u proljetnim mjesecima (travanj). Bolesnici s hipertenzivnom emergencijom u pravilu su liječeni nitratom, a oni s urgencijom nifedipinom. Svih 175 bolesnika s hipertenzivnom emergencijom, nakon započetog prehospitalnog liječenja, upućeno je u Hitnu medicinsku službu Kliničkoga bolničkog centra rijeka, a hospitalizirano je njih 122-je (69,7%). Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom definitivno su zbrinuti prehospitalno. S obzirom na spoznaje o potencijalnim opasnostima uporabe nifedipina, za liječenje hipertenzivnih urgencija u službi izvanbolničke hitne pomoći preporučuje se primjena brzodjelujućeg ACE-inhibitora kaptoprila.

Descriptors: Hypertension – classification, complications, drug therapy; Antihypertensive agents – therapeutic use; Emergency treatment – methods

Summary. The aim of this investigation was to determine the incidence and characteristics of treatment of hypertensive patients in prehospital conditions. From medical histories of 9677 patients treated during 2001 in the Emergency Department of Opatija Health Care Center, 722 patiensts with arterial hypertension were found and divided in four groups according to the classification of arterial hypertension in emergency medicine. The mean age of all patients with arterial hypertension was 66.5 years. 333 patients had hypertensive crises (3.4%), with the highest prevalence in the early evening, on Saturday and in spring (April). Patients with hypertensive emergencies were treated in most cases with nitrates and with nifedipine in urgent cases. All of 175 patients with hypertensive emergencies, after initial prehospital treatment, were transported to the Emergency Department, Rijeka University Hospital and 122 patients (69.7%) were admitted to hospital. Patients with hypertensive urgencies terminated their treatment in the prehospital conditions. Because of nifedipine's adverse effects, introducing a fast acting antihypertensive drug like captopril may improve tratment of hypertensive urgencies in prehospital conditions.

Liječ Vjesn 2004;126:234–240

* **Centar za hitnu medicinsku pomoć, Dom zdravlja Opatija** (Irena Markić, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Zagreb** (prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.), **Hitna medicinska služba, Klinički bolnički centar Rijeka** (mr. sc. Dean Markić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Markić, Centar za hitnu medicinsku pomoć, Dom zdravlja Opatija, Stubište dr. Vande Ekl 1, 51 410 Opatija

Primljeno 30. siječnja 2003., prihvaćeno 24. rujna 2004.

Visina arterijskog tlaka usko korelira s učestalošću niza kardiovaskularnih bolesti, posebice moždanog udara, subarahnoidalnog krvarenja, zatajivanja srca, infarkta miokarda, bubrežne insuficijencije i disecirajuće aneurizme arote.[1]

Arterijska hipertenzija smatra se jednim od najvažnijih modificirajućih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i to je po učestalosti četvrta kronična bolest u SAD-u, prisutna u 24% odraslog američkog stanovništva.[2] Iako je stanovništvo sve obrazovanije, samo dvije trećine Amerikanaca s povišenim arterijskim tlakom znaju od čega boluju, 75% ne uspijeva kontrolirati tlak tako da bude ispod 140/90 i samo pola od njih uzima lijekove kako su im i propisani. Stoga nije čudno što je povišen arterijski tlak česta pojava u bolesnika koji traže pomoć u hitnoj medicinskoj službi.[3]

Prema prihvaćenim kriterijima Nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i liječenje povišenog arterijskog tlaka u SAD-u (Joint National Commitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – skr. JNC) normalna razina arterijskog tlaka u odraslih su vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka do 140 mmHg, a dijastoličkog do 90 mmHg.[4] U skladu s preporukama JNC-a o liječenju arterijske hipertenzije, Hrvatsko društvo za hipertenziju izradilo je smjernice o liječenju arterijske hipertenzije.[5]

Sa stajališta hitne medicine, sve bolesnike s povišenim arterijskim tlakom možemo podijeliti u četiri skupine: hipertenzivna emergencija, hipertenzivna urgencija, akutna hipertenzivna epizoda te tranzitorna arterijska hipertenzija.[3] Nazivom hipertenzivna kriza obuhvaćamo bolesnike s hipertenzivnom emergencijom, a u širem smislu tu spadaju i bolesnici s hipertenzivnom urgencijom.

Cilj je rada prikazati bolesnike s arterijskom hipertenzijom koji su tijekom 2002. pregledani u Centru za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija, s posebnim osvrtom na bolesnika s hipertenzivnom krizom, njezinim liječenjem, ishodom i mogućnošću unapređenja izvanbolničkoga terapijskoga postupka.

Ispitanici i metode

Tijekom 2001. godine (1. 1. 2001.–31. 12. 2001.) u Centru za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija pregledano je 9677 bolesnika. Uvidom u sve dokumentacijske listove (terenske i ambulantne) izdvojeno je 727 pacijenata s povišenim arterijskim tlakom (≥140/90 mmHg). Bolesnici su prema preporučenoj klasifikaciji podijeljeni u četiri skupine: hipertenzivna emergencija, hipertenzivna urgencija, hipertenzivna epizoda i tranzitorna arterijska hipertenzija.[3]

Hipertenzivna emergencija predstavlja povišenje arterijskog tlaka koje je dovelo do akutnog oštećenja ciljnih organa (mozak, oči, srce, bubrezi). Oštećenje ciljnih organa događa se u sklopu kliničkih sindroma kao hipertenzivna encefalopatija, intrakranijalno krvarenje, akutno zatajenje lijeve klijetke uz plućni edem, nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda, disecirajuća aneurizma aorte i eklampsija.

Hipertenzivna urgencija predstavlja povišenje arterijskog tlaka uz prijeteće oštećenje ciljnih organa. Akutno oštećenje ciljnih organa nije prisutno, ali postoji značajan rizik da će do njega doći ako povišeni tlak bude perzistirao.

Akutna hipertenzivna epizoda predstavlja povišenje arterijskog tlaka u bolesnika koji imaju dugogodišnju arterijsku hipertenziju uz akutno povišenje arterijskog tlaka, ali za razliku od prve dvije skupine ne postoje simptomi ili znakovi oštećenja ciljnih organa niti prijetnja oštećenjem.

Tranzitorna arterijska hipertenzija je povišenje tlaka koje postoji samo u određenim okolnostima (trauma, anksioznost, u sklopu apstinencijskog sindroma, trovanje i tzv. »hipertenzija bijele kute«), a liječenjem osnovne bolesti (npr. davanjem analgetika kod traume) bolesnika postaje normotenzivan.

Iz medicinske dokumentacije Centra za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija prikupljeni su podaci o spolu ispitanika, životnoj dobi, o osnovnoj i pridruženim bolestima, vremenu i mjestu pregleda te o poduzetim postupcima zbrinjavanja, posebice o primjeni lijekova.

Razlikovanje hipertenzivne emergencije od urgencije temeljilo se ponajprije na prisutnosti (emergencija) odnosno odsutnosti (urgencija) određenih simptoma ili znakova oštećenja ciljnih organa. Primjerice, bolesnici s tranzitornom ishemičkom atakom svrstani su u bolesnike s hipertenzivnom urgencijom. U njih je bio prisutan neurološki deficit koji je spontano regredirao, bilo do pregleda ili tijekom pregleda. Bolesnici u kojih je neurološki ispad perzistirao svrstani su u skupinu hipertenzivnih emergencija.

S obzirom na poteškoće raščlambe između akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pektoris u postojećim prehospitalnim uvjetima za podjelu smo se koristili sljedećim kriterijem. Bolesnici koji su imali pozitivnu anamnezu i tipične promjene na EKG-u svrstani su u bolesnike sa srčanim infarktom. Bolesnici sa stenokardijom koja nije prolazila na nitrate, koja je bila dugotrajna i izražena, ali bez promjena na EKG-u svrstani su u nestabilnu anginu pektoris. Bolesnici sa stenokardijom koja je prošla na nitrate ili druge lijekove svrstani su u skupinu hipertenzivne urgencije.

U dvije bolesnice s karcinonomom cerviksa maternice uz započetu kemoterapiju zbog prestanka mokrenja, postavljena je sumnja na akutno bubrženo zatajenje, što je bolničkom obradom i potvrđeno.

Bolesnici bez akutnog oštećenja ili u prijetnje oštećenjem ciljnog organa, a u kojih nije postojala adekvatna anamneza arterijske hiptertenzije svrstani su u skupinu bolesnika s arterijskom tranzitornom hipertenzijom. U najvećem broju radilo se o bolesnicima koji su bili traumatizirani te onima s bolima (renalne ili bilijarne kolike). U tu skupinu uvršteni su i bolesnici s akutnom anksioznošću.

Arterijski krvni tlak je u bolesnika koji su obrađivani u ambulanti mjeren živinim sfigmomanometrom, a na terenu aneroidnim tlakomjerom. U pravilu je u dokumentacijskom listu napisana jedna vrijednost arterijskoga krvnog tlaka koja je i uzeta kao referentna za dotičnog pacijenta. Nije bilo moguće odrediti koliko je vremena prošlo od početka pregleda pacijenta do mjerenja arterijskog tlaka niti položaj u kojem je mjerenje izvršeno.

U dijelu bolesnika s arterijskom hipertenzijom učinjen je EKG (na 12-kanalnom aparatu u ambulanti, dok se na terenu rabio EKG s defibrilatora). U opisu EKG-a dominirao je opis ishemičnih promjena, dok u pravilu postojanje hipertrofije lijeve klijetke nije opisivano. Također s obzirom na to da ne postoje kopije EKG nalaza, nije bilo moguće EKG podrobnije analizirati osim opisa pronađenog u dokumentacijskom listu.

Ni u jednog bolesnika s hipertenzijom nije učinjena fundoskopija (nedostaje u opremi centra).

Svi bolesnici koji su transportirani u bolnicu bili su pregledani u Hitnoj medicinskoj službi Kliničkoga bolničkog centra (HMS KBC) u Rijeci te primljeni na odgovarajući odjel ili otpušteni kući.

U obradi podataka učinjena je analiza i opis distribucija te hi-kvadrat test za nezavisne uzorke, a statistički značajnim smatrao se $P<0,05$. Uz aritmetičku sredinu određena je i standardna devijacija (SD).

Rezultati

U ispitivanom razdoblju pregledano je 9677 bolesnika od čega 7423 u ambulanti te 2254 na terenu. Povišeni arterijski tlak (≥140/90 mmHg) imalo je 420 bolesnika na terenu (18,6%) te 307 u ambulanti (4,1%). Arterijska hipertenzija bila je češća

Tablica 1. *Raspodjela bolesnika s arterijskom hipertenzijom prema spolu i dobi s obzirom na pripadnost hipertenzivnoj skupini*
Table 1. *Distribution of patients with arterial hypertension according to gender, age and categories of hypertension*

	Prosječna dob±SD Mean age±SD	Broj pacijenata s obzirom na spol Number of patients according to gender Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total
Hipertenzivna emergencija Hypertensive emergency	68,8 ± 12,8	95	80	175
Hipertenzivna urgencija Hypertensive urgency	69,6 ± 11,8	50	108	158
Hipertenzivna epizoda Hypertensive episode	67,3 ± 11,8	36	74	110
Tranzitorna arterijska hipertenzija Transient arterial hypertension	63,1 ± 16,0	132	152	284
Ukupno/Total	66,5 ± 13,6	313	414	727

u žena. Prosječna dob bolesnika s povišenim arterijskim tlakom iznosila je 66,5 godina (raspon 20–84 godine).

Od 727 bolesnika s arterijskom hipertenzijom u 284 (39,1%) dijagnosticirana je tranzitorna arterijska hipertenzija kao najčešći hipertenzivni entitet. Hipertenzivnu krizu imalo je 333-je bolesnika (45,8%) (tablica 1). Hipertenzivna emergencija javljala se češće u muškaraca, a hipertenzivna urgencija u žena (tablica 1).

Bolesnici s hipertenzivnom krizom (hipertenzivna emergencija + hipertenzivna urgencija) bili su najbrojniji u ranim večernjim satima (slika 1), subotom (slika 2) te u proljetnim mjesecima (slika 3).

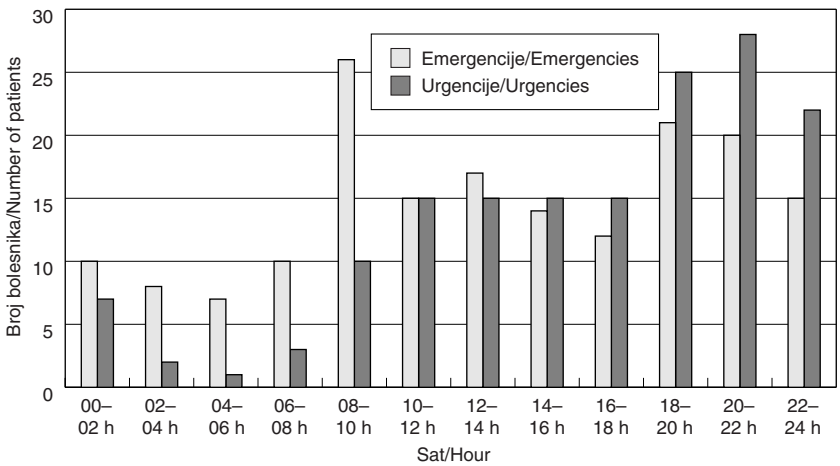
Iako je najveći broj pacijenata s emergencijom zabilježen između 8 i 10 sati ujutro, uspoređujući broj jutarnjih i poslijepodnevnih, odnosno večernjih pacijenata, nije nađena statistički značajna razlika (χ^2=3,02; df=1, p=0,082) za razliku od pacijenata s urgencijom, koji su se češće javljali u poslijepodnevnim i večernjim satima (χ^2=42,6; df=1, p=0,0001).

Hipertenzivna emergencija prezentirala se sljedećim kliničkim entitetima: cerebrovaskularni inzult (78 bolesnika), nestabilna angina pektoris (61), akutni infarkt miokarda (17), plućni edem (17) i akutna renalna insuficijencija (2). Nije bilo bolesnika s eklampsijom i hipertenzivnom encefalopatijom. Od 175 bolesnika s hipertenzivnom emergencijom infarkt miokarda preboljelo je njih 12, cerebrovaskularni inzult 7, šećernu bolest imalo je 10, a kroničnu renalnu insuficijenciju 1 bolesnik.

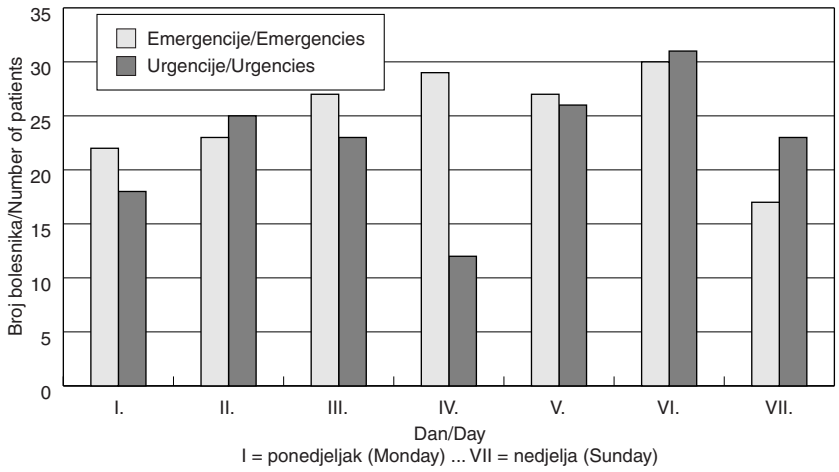
Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom imali su sljedeće vodeće simptome: stenokardija (45 bolesnika), glavobolja (55), vrtoglavica (29), tranzitorna ishemička ataka (6), epitaksa (15), gubitak svijesti (1), loše osjećanje (10) i dekompenzacija srca (3). Od 158 bolesnika s hipertenzivnom urgencijom petero je bolovalo od šećerne bolesti, dvoje je imalo kroničnu renalnu insuficijenciju, cerebrovaskularni inzult je imalo dvoje, a infarkt miokarda jedan bolesnik.

Razdioba bolesnika s hipertenzivnom emergencijom i urgencijom s obzirom na redovitost uzimanja terapije prikazana je na tablici 2. Uspoređujući redovitost uzimanja terapije, nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika s hipertenzivnom urgencijom i emergencijom (χ^2=5,29; df2, p=0,381). No razdioba po spolu pokazala je da pojava hipertenzivne krize ovisi o redovitosti uzimanja terapije u žena (χ^2=11,7: df=2, p=0,040), a u muškaraca ne (χ^2=0,7; df=2, p=0,982). Uspoređivši pojavu hipertenzivne krize između bolesnika koji su uzimali terapiju i onih koji su bili bez nje, vidi se da je učestalija u bolesnika bez terapije (χ^2=4,7; df=1, p=0,0029).

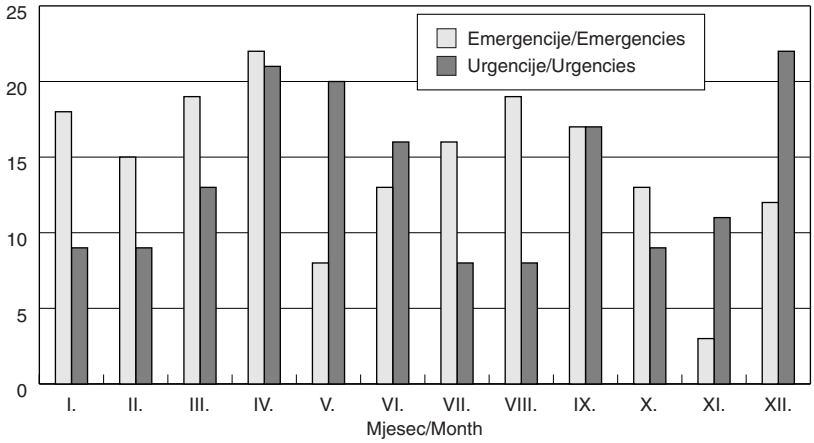
Bolesnici s nestabilnom anginom pektoris liječeni su: izosorbiddinitratom (18/61 bolesnika), izosorbiddinitratom + furosemidom (4), izosorbiddinitratom + tramadolom (4), izosorbiddinitratom + diazepamom (1), izosorbiddinitratom + nifedipinom (1), tramadolom (2), metamizolom (1), nifedipinom (1) i furosemidom (2), dok 27 bolesnika nije bilo medikamentno liječeno. Liječenje bolesnika s infarktom miokarda sastojalo se u davanju izosorbiddinitrata (3/17 bolesnika), izosorbiddinitrata + furosemida (1), izosorbiddinitrata + tramadola (1), tramadola (4) te furosemida (1), a 7 ih je bilo bez terapije. Većina bolesnika s cerebrovaskularnim inzultom (61/78) nije medikamentno liječena, a ostali su dobili nifedipin (8), nifedi-



Slika 1. *Razdioba bolesnika s hipertenzivnom krizom prema vremenu dolaska u Centar za hitnu medicinsku pomoć*
Figure 1. *Distribution of patients with hypertensive crisis according to arrival time in Emergency Department*



Slika 2. *Razdioba bolesnika s hipertenzivnom krizom prema danu dolaska u tjednu*
Figure 2. *Distribution of patients with hypertensive crisis according to day of arrival*



Slika 3. *Razdioba bolesnika s hipertenzivnom krizom po mjesecima*
Figure 3. *Distribution of patients with hypertensive crisis by months*

Tablica 2. *Podjela bolesnika s hipertenzivnom krizom (N=333) s obzirom na anamnestičku redovitost uzimanja terapije*
Table 2. *Distribution of patients with hypertensive crises (N=333) according to reported medication*

	Muškarci/Men			Žene/Women		
	Redovito Regular	Neredovito Occasional	Bez terapije No therapy	Redovito Regular	Neredovito Occasional	Bez terapije No therapy
Hipertenzivna emergencija Hypertensive emergency	22	6	67	44	1	35
Hipertenzivna urgencija Hypertensive urgency	8	3	39	32	7	69

pin + furosemid (2), izosorbiddinitrat (1), tietilperazin (5), diazepam (1). U svih 17 bolesnika s edemom pluća primijenjen je furosemid, 4 bolesnika dobila su i izosorbiddinitrat, a jedan morfin. Obje bolesnice s akutnom renalnom insuficijencijom dobile su nifedipin radi snižavanja povišenog arterijskog tlaka.

Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom i stenokardijom dobili su: izosorbiddinitrat (23/45), izosorbiddinitrat + diazepam (8), izosorbiddinitrat + furosemid (7), izosorbiddinitrat + nifedipin (2), furosemid + diazepam (2), nifedipin + furosemid (1) te diazepam (2). Terapija bolesnika s hipertenzivnom urgencijom uz glavobolju, vrtoglavicu, tranzitornu ishemičku ataku, epistaksu, gubitak svijesti, malaksalost i umor te dekompenzaciju sastojala se u primjeni: nifedipina (40/113 bolesnika), furosemida (31), nifedipina + furosemida (15), nifedipina + diazepama (11), furosemida + diazepama (7) te diazepama (9).

Svi bolesnici s hipertenzivnom emergencijom transportirani su uz liječničku pratnju na daljnju obradu u HMS KBC-a Rijeka, a oni s uregencijom liječeni su bez bolničke obrade. Od 175 bolesnika s hipertenzivnom emergencijom hospitalizirano je njih 122-je (69,7%).

Od 78 bolesnika s prehospitalnom dijagnozom cerebrovaskularnog inzulta u njih 44 (56,4%) postavljena je tijekom boravka u HMS-u KBC-a Rijeka od neurologa, dijagnoza inzulta, a ostali su vođeni kao tranzitorna ishemička ataka.

Od 61 bolesnika koji su u bolnicu upućeni kao nestabilna angina pektoris u njih 8 (13,1%) postavljena je dijagnoza akutnog infarkta miokarda.

Na osnovi prikupljenih podataka nije bilo moguće analizirati ishod liječenih i neliječenih bolesnika.

Rasprava

U hitnoj medicinskoj službi bolesnici s povišenim arterijskim tlakom nisu rijetka pojava. Osnovno je u bolesnika odre-

diti da li povišenje prijeti akutnim oštećenjem organa (hipertenzivna urgencija) ili ga je već i izazvalo (hipertenzivna emergencija) ili nije. U slučaju pozitivnog odgovora na to pitanje moraju se poduzeti farmakološke mjere. Ne postoji jedinstvena strategija niti univerzalni lijek koji bi trebalo primijeniti u određenom slučaju. Liječenje bolesnika s hipertenzivnom krizom mora biti prilagođeno svakom bolesniku i temeljeno ne samo na vrijednostima arterijskog tlaka nego i na kliničkoj prezentaciji.[3–7]

Ako bolesnik osim povišenja arterijskog tlaka nema nikakve smetnje, agresivno davanje antihipertenzivnih lijekova je upitno. Naglo snižavanje povišenog tlaka u asimptomatskih bolesnika može dovesti do komplikacija, ponajprije kao posljedice ishemije mozga i miokarda. Takve bolesnike treba pratiti, a ako se ipak primijeni terapija, treba davati lijekove koji postepeno snizuju arterijski tlak uz kontrolu bolesnika.[8,9]

Hipertenzivna kriza bila je češća u žena (56,5%) nego u muškaraca (43,5%). Hipertenzivna emergencija bila je češća u muškaraca, a urgencija u žena. Slični su rezultati dobiveni i u talijanskom istraživanju.[10] To se ne podudara s činjenicom da je arterijska hipertenzija češća u muškaraca.[11] No to se ne odnosi na hipertenzivnu emergenciju gdje prevladavaju muškarci, koji su, čini se, podložniji oštećenju ciljnih organa. To može biti i posljedica udruženosti s drugim faktorima rizika (pogotovo pušenjem) koji su češći u muškaraca. Zanimljivo je da žene u postmenopauzi imaju veću sklonost oštećenju ciljnih organa, vjerojatno zbog hormonalnih razloga.[12] U našem istraživanju žene su redovitije uzimale antihipertenzivnu terapiju u odnosu na muškarce (55% prema 23% u emergencijama te 29,6% prema 16% u urgencijama), što može biti razlog češćoj pojavi emergencija u muškaraca. Očekivano, pojava hipertenzivne krize bila je češća u bolesnika koji nisu uzimali terapiju. Redovitost uzimanja terapije i pojava hipertenzivne krize, skupno gledano, nije se razlikovala između bolesnika s hipertenzivnom urgencijom i emergencijom. No, podatak da pojava hipertenzivne krize ovisi o redovitosti uzimanja terapije u žena, a u muškaraca ne, govori u prilog činjenici da su muškarci skloniji hipertenzivnim krizama.[11,12]

Učestalost bolesnika s emergencijom bila je podjednaka u jutarnjim te poslijepodnevnim i večernjim satima za razliku od bolesnika s urgencijom koji su se znatno češće javljali u poslijepodnevnim i večernjim satima. Najveći broj dolazaka zabilježen je između 18 i 24 sata te između 8 i 10 sati, pogotovo subotom i u proljetnim mjesecima (travanj). Visoka pojavnost hipertenzivne krize subotom može biti posljedica činjenice što tijekom vikenda većina ambulanta obiteljske medicine ne radi, niti postoje organizirana dežurstva te se bolesnici zbrinjavaju u Centru za hitnu medicinsku pomoć. Istraživanje u Torinu[10] također je imalo dva vrhunca učestalosti: oko 9 sati ujutro, između 19 i 20 sati uvečer, navlastito u siječnju. U Framinghamskom istraživanju cirkadijani ritam iznenadne srčane smrti imao je vrhunac između 7 i 9 sati.[13] Nužna su daljnja istraživanja u svezi s cirkadijanim i cirkanualnim ritmom hipertenzivne krize.

Poznato je da se hipertenzivna emergencija prezentira u nekoliko kliničkih sindroma.[3] U naših bolesnika najbrojniji su bili bolesnici s cerebrovaskularnim inzultom i akutnim koronarnim sindromom. Ovdje treba ponovno spomenuti otežano prehospitalno razvrstavanje bolesnika s nestabilnom anginom pektoris i akutnim infarktom miokarda, a kao posljedicu neadekvatnog EKG monitoringa i nemogućnosti određivanja srčanih enzima. Tijekom bolničke obrade u 8 bolesnika s prehospitalnom dijagnozom nestabilne angine pektoris razvio se infakrt (8/61=13%), što je bilo i očekivano.

Trećina bolesnika s emergencijom bolovala je od povišenog tlaka i uzimala terapiju (73/175=41,7%), od čega je njih 66 terapiju navodno uzimalo redovito. Moguće je da je u dijela tih bolesnika došlo do pojave emergencije zbog neredovitog uzimanja lijekova ili neadekvatne terapije. Iako je dakle samo trećina bolesnika imala pozitivnu prijašnju anamnezu u svezi s povišenim tlakom, pitanje je što je s preostale dvije trećine. Možemo pretpostaviti da dobar dio njih također boluje od arterijske hipertenzije, ali nisu bili kod liječnika. Također, u obzir valja uzeti ograničenja retrospektivnog istraživanja: u svih bolesnika sigurno nisu ispitivane prijašnje bolesti (često i zbog lošeg općeg stanja i nedostatka heteroanamnestičkih podataka), a često nisu upisane u dokumentacijski list. Prisutnost popratnih bolesti (cerebrovaskularni inzult – 4% bolesnika, infarkt miokarda – 6,9%, šećerna bolest – 5,7% i kronično bubrežno zatajenje – 0,5%) također pridonosi nastajanju hipertenzivne emergencije.

Liječenje bolesnika s hipertenzivnom emergencijom podijelili smo s obzirom na kliničke sindrome. Snižavanje tlaka u tih bolesnika postiže se parenteralnim antihipertenzivima, kao što su: natrij-nitroprusid, labetalol, esmolol, nitroglicerin, hidralazin, trimetafan, enalaprilat, fenoldopam, nikardipin, urapidil.[3] Kao lijek izbora većinom se predlaže natrij-nitroprusid.[3,7,14,15] Za njega, kao i za većinu navedenih, potrebno je trajno praćenje arterijskog tlaka, što je provedivo samo u bolničkom uvjetima te primjena tih lijekova ne dolazi u obzir u prehospitalnim uvjetima, osim za enalaprilat i urapidil. Kao alternativa ostaju peroralni antihipertenzivi.

Akutni koronarni sindrom skupni je naziv za akutni infakrt miokarda (Q i nonQ) te nestabilnu anginu pektoris. Inicijalno liječenje tih bolesnika sastoji se od uporabe morfina (5 mg iv.), kisika (0_2=5 l/min), nitroglicerina (gliceriltrinitrat), sublingvalno 0,5 mg ili u obliku spreja te acetilsalicilne kiseline 300 mg per os – mnemotehnički MONA.[16,17] Bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom davan je nitrat (izosorbiddinitrat) sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U svih bolesnika ordiniran je i kisik. Nitrati brzog djelovanja (nitroglicerin) okosnica su liječenja,[3] no svi naši bolesnici dobili su izosorbiddinitrat, premda bi zbog bržeg djelovanja trebalo davati nitroglicerin. Ostale lijekove koji čine osnovu liječenja akutnoga koronarnog sindroma, osim kisika, liječnici nisu primjenjivali. Jedan od razloga je vjerojatno, bojazan od davanja morfina zbog potencijalne depresije disanja iako on u terapijskoj dozi od 5 mg praktički nikada ne dovodi do respiratornog aresta; ako do toga i dođe, nalokson promptno poništava te efekte. Uporaba pak acetilsalicilne kiseline predstavlja značajan, očito zanemaren korak (antitrombotički učinak) koji bi trebalo prihvatiti u liječenju ove skupine bolesnika (može prevenirati do 23% letalnih ishoda).[18]

Tijekom prehospitalne obrade 27/61 bolesnika s nestabilnom anginom pektoris i 7/17 bolesnika s infarktom miokarda nije dobilo nikakvu terapiju. S obzirom na to da se radi o retrospektivnom istraživanju, nije bilo moguće doznati zašto ti bolesnici nisu bili medikamentno tretirani. Vjerojatno je dio bolesnika i dobio terapiju, međutim to nije bilo zabilježeno u dokumentaciji.

Bolesnici s cerebrovaskularnim inzultom u pravilu nisu bili medikamentno tretirani. Prema novijim podacima povišeni arterijski tlak u takvih bolesnika nije potrebno agresivno snižavati.[3,14,19,20] Razlog leži u činjenici što je povišeni arterijski tlak u tih bolesnika posljedica fiziološkog odgovora na incident (kako bi se održala adekvatna perfuzija u području još uvijek vijabilnog ali edematoznog moždanog tkiva koje okružuje ishemično područje), a ne uzrok tom stanju. U dobrog dijela bolesnika takvo je hipertenzivno stanje prolazno te se antihipertenzivna terapija ne preporučuje. Jedino u slučaju ekstremno visokih vrijednosti (dijastolički tlak iznad 140 mmHg) arterijski tlak treba kontrolirano snižavati. S obzirom na prije spomenuto, netretiranje arterijske hipertenzije u ovih bolesnika ispravan je put liječenja. Zbog nadražaja vegetativnoga živčanog sustava

dobar dio bolesnika imao je izražene tegobe te su u skladu s time i liječeni, npr. antiemeticina. Od 78 bolesnika s prehospitalnom dijagnozom cerebrovaskularnog inzulta u njih 44/56,4%) postavljena je tijekom boravka u hitnoj medicinskoj službi KBC-a Rijeka, od strane neurologa, dijagnoza inzulta a ostali su vođeni kao tranzitorna ishemička ataka. Takav podatak možemo objasniti time što pod naziv tranzitorne ishemičke atake spada svaki neurološki deficit koji je reverzibilan unutar 24 sata pa je definitivnu dijagnozu moguće postaviti, u pravilu, tek u bolničkim uvjetima.

Hipertenzivna ecefalopatija karakterizirana je povišenim arterijskim tlakom, jakom glavoboljom, povraćanjem, različitim vrstama poremećaja svijesti, porastom intrakranijalnog tlaka i neurološkim ispadima. Za razliku od cerebrovaskularnog inzulta, ovdje se radi o stanju koje je, uz adekvatnu terapiju, reverzibilno, a u suprotnome nerijetko progredira do cerebralne kome i smrti unutar nekoliko sati.[3]

Bolesnici s plućnim edemom bili su liječeni diureticima (ponajprije furosemidom) u kombinaciji s drugim lijekovima. Samo u jednog bolesnika dan je uz furosemid i morfin koji se uz diuretike smatra lijekom izbora.[21,22] I ovdje vrijedi ono što je napisano za akutni koronarni sindrom: morfin treba davati jer je vjerojatnost štetnog djelovanja (depresija disanja) relativno malena u odnosu na korist od njegove primjene.

U oba bolesnika s akutnom renalnom insuficijencijom radilo se o onkološkim bolesnicima u kojih se razvilo bubrežno zatajenje nakon kemoterapije. U takvih bolesnika jedino liječenje je što hitnija hemodijaliza.

Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom su, u slučaju stenokardije, liječeni nitratom (izosorbiddinitratom iako bi bilo bolje nitroglicerinom), dok je u svih ostalih davan u prvom redu nifedipin, sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

Nifedipin je najvjerojatnije najpropisivaniji lijek za brzo snižavanje povišenog arterijskog tlaka. Unatoč tomu što je nifedipin dobar lijek, postoje i nuspojave koje ograničavaju njegovu uporabu. Postoji čak pet efekata ovog lijeka koji mogu dovesti do komplikacija u slučaju brzog snižavanja tlaka. Tu spadaju: 1. proishemijski efekt – ima potencijal da neočekivano pogorša ishemiju, pogotovo miokarda, 2. prohemoragijski učinak – antitrombocitna aktivnost u kombinaciji s vazodilatacijom 3. negativni inotropni učinak – posebice pri srčanoj dekompenzaciji, 4. hipotenzijski učinak s posljedičnom hipoperfuzijom subendokardijalnog dijela srca te 5. aritmogeni učinak – predispozicija za razvoj ventrikularnih tahiaritmija.[3,23,24] Furosemid je davan vrlo često, odnosno u urgencijama odmah je po učestalosti iza nifedipina. Iako je on opravdano davan u bolesnika sa srčanom dekompenzacijom treba izbjegavati njegovo davanje u bolesnika s hipertenzivnom krizom zbog relativno slabog antihipertenzivnog učinka, a potencijalno opasnoga učinka na koncentraciju elektrolita (hiponatremije, hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalcemija).

U literaturi kao izuzetno pogodan lijek za liječenje urgencija spominje se kaptopril (brzo djelujući inhibitor konvertaze angiotenzina).[3,19,25,26] U nekim istraživanjima navodi se i kao inicijalni lijek u liječenju urgencija.[18,25,26] Prilikom njegove uporabe nije potreban monitoring. Iako lijek nije registriran u Hrvatskoj, rabi se u Hitnoj medicinskoj službi KBC-a Rijeka s veoma dobrim rezultatima te bi njegovo uvrštavanje među registrirane lijekove pridonijelo boljem liječenju hipertenzivnih kriza, ponajprije u prehospitalnim uvjetima.

U liječenju hipertenzivne krize može se rabiti i urapadil koji je antagonist alfa$_1$-adrenergičkih receptora (dilatacija arteriola) te agonist serotoninskih (5-HT1A) receptora (smanjenje tonusa simpatikusa uz sprečavanje refleksne tahikardije). Pad arterijskoga tlaka je brz uz antihipertenzivni učinak koji traje 4 do 6 sati.[28–30] Moguće objašnjenje zašto ni jedan od ispitanika nije dobio urapidil jest bojazan od prenaglog spuštanja arterijskog tlaka te mogućnost pojave ortostatske hipotenzije iako se ove komplikacije događaju rijetko.[28–30]

Analiziramo li primjenu u odnosu na preporučenu terapiju u bolesnika s hipertenzivnom krizom u prehospitalnim uvjetima, zamjetna je velika razlika. Mišljenja smo da bi suradnjom stručnih društava (Hrvatskog društva za hitnu medicinu i Hrvatskog društva za hipertenziju) trebale nastati smjernice koje bi bile bazirane na dostupnim lijekovima (uz dodatak kaptoprila), a kontrolom njihove provedbe unaprijedilo bi se liječenje bolesnika s hipertenzivnom krizom.

Zaključak

Bolesnici s hipertenzivnom emergencijom najčešće se liječeni izosorbid-dinitratom, a bolesnici s hipertenzivnom urgencijom nifedipinom. Analizirajući primijenjenu farmakoterapiju, opažamo izostanak davanja nitroglicerina (zamijenjen izosorbiddinitratom), morfina i acetilsalicilne kiseline u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom te morfina u bolesnika s edemom pluća. S obzirom na to da danas najpropisivaniji lijek za snižavanje tlaka (nifedipin), prate izvješća o potencijalnim opasnostima prilikom uporabe, nameće se potreba davanja sigurnijeg antihipertenziva. Ulogu opsoletnog nifedipina mogao bi preuzeti brzodjelujući inhibitor ACE enalaprilat (intravenski) ili kaptopril (per os), odnosno, urapidil (intravenski).

LITERATURA

1. *Rumboldt Z*. Arterijska hipertenzija. U: Vrhovac B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1991:697–712.
2. *Buert VL, Whelton P, Roccella EJ i sur*. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995;25:305–13.
3. *Wu MM, Chanmugam A*. Hypertension. U: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, ur. Emergency medicine – a comprehensive study guide. New York-St. Louis: McGraw-Hill; 2001:401–12.
4. Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA2003;289:2560–72.
5. *Rumboldt Z*. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. Liječ Vjesn 2000;122:155–9.
6. *Kitiyakara C, Guzman NJ*. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. J Am Soc Nephrol 1998;9:133–42.
7. *Vaughan CJ, Delanty N*. Hypertensive emergencies. Lancet 2000;356: 411–17.
8. *Mathews J*. The hypertensive patient in the emergeny department. J Emerg Med 2000;19:379.
9. *Fagan TC*. Acute reduction of blood pressure in asymptomatic patients with severe hypertension. Arch Intern Med 1989;149:2169–70.
10. *Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P*. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996;27:144–7.
11. *He J, Whelton PK*. Epidemiology and prevention of hypertension. Med Clin N Am 1997;81:1077–97.
12. *Julius S*. Bordeline hypertension: an overview. Med Clin N Am 1977;61: 495–511.
13. *Willick SN*. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol 1987;60:801–16.
14. *Bales A*. Hypertensive crisis. How to tell if it's an emergency or an urgency. Postgrad Med 1999;105:119–26.
15. *Kaplan NM*. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994;344: 1335–8.
16. ALS Provider Manual. European resuscitation council; 2001:9–17.
17. 2000 Handbook of emergency cardiovascular care for healthcare providers. American Heart Association 2000:29–41.
18. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. J Am Coll Cardiol 1988;12:3–13.

19. *Blumenfeld JD, Laragh JH*. Management of hypertensive crises. The scientific basis for treatment decisions. Am J Hypertension 2001;14:1154–67.
20. *Hayashi M, Kobayashi H, Kaeano H, Handa Y, Hirose S*. Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in cases of brain hemorrhage. Stroke 1988;19:314–21.
21. *Nikolić-Heitzler V, Rudar M, Planinc D*. Zatajivanje (insuficijencija) srca. U: Vrhovac B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1991;594–606.
22. *Vnuk V*. Plućni edem. U: Vnuk V. Urgentna medicina – prehospitalni postupak. Zagreb. Alfa; 1995:186–9.
23. *McCarthy M*. US NIH issues warning on nifedipine. Lancet 1995;346:689.
24. *Furberg CD, Psaty BM*. Should dihydropiridines be used as first-line drugs in the treatment of hypertension? Arch Intern Med 1995;155:2157–61.
25. *Al-Furaih TA, McElnay JC, Elborn JS, Rusk R, Scott MG, McMahon J, Nicholls DP*. Sublingual captopril – a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:393–8.
26. *Komsouoglu B, Sengum B, Bayram A, Komsuoglu SS*. Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine and captopril. Angiology 1991;42:447–54.
27. *Ivančević Ž, Sikirić P, Bergovec M, Kotarac S*. Prvi hrvatski farmakoterapijski priručnik. Split: Placebo; 1999:150–6.
28. *Hirschl MM, Seidler D, Zeiner A i sur*. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. Am J Emerg Med 1993;11:653–6.
29. *Alijotas-Reig J, Bove-Farre, I, de Cabo-Frances, F, Angles-Coll R*. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. Am J Emerg Med 2001;19:130–3.
30. *Cherney D, Straus S*. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med 2002;17:937–45.

CIKLOKRIOKOAGULACIJA U LIJEČENJU NEOVASKULARNOGA GLAUKOMA

CYCLOCRYOCOAGULATION IN TREATMENT OF NEOVASCULAR GLAUCOMA

ŽELJKO KOVAČIĆ, MILAN IVANIŠEVIĆ, VELJKO ROGOŠIĆ, ANDREA PLAVEC, DENI KARELOVIĆ*

Deskriptori: Glaukom, neovaskularni – kirurgija; Cilijarno tijelo – kirurgija; Kriokirurgija – metode

Sažetak. Neovaskularni glaukom (NVG) teško je patološko stanje oka s brzim razvojem, praćeno bolju i slabljenjem vida. Cilj rada je ispitati učinkovitost krioterapije u liječenju NVG-a otpornog na medikamentno i operativno liječenje, u odnosu na intraokularni tlak (IOT) i bol oka, neposredno nakon i 6 mjeseci poslije operacije. U Klinici za očne bolesti, KB Split, tijekom tri godine, prospektivno je praćeno 70 bolesnika s NVG-om, otpornim na medikamentno i operacijsko liječenje. Bilo je 50 muškaraca i 21 žena, srednje dobi 74±6,94 (45–87) godina. Oboljeli su liječeni transkonjunktivalnom ciklokriokoagulacijom, aparatom ERBOKRYIO AE-ERBE. Srednja vrijednost IOT kod dolaska iznosi 44,8 mmHg, 7 dana nakon operacije 30,7 mmHg, s daljnjim padom IOT-a nakon 30 i 90 dana te nakon 180 dana 19,9 mmHg. Vrijednosti IOT-a nakon operacije su statistički značajno manje. Srednja vrijednost intenziteta boli je kod dolaska visokih vrijednosti (4,2), a 7 dana nakon operacije bol ima vrijednost 2,1 s daljnjim opadanjem, te nakon 180 dana 1,1. Vrijednosti intenziteta boli nakon operacije su statistički značajno manje. Ciklokriokoagulacija je metoda izbora u liječenju NVG-a, otpornog na medikamentno i kirurško liječenje. Liječenje uznapredovalog stanja nereguliranog NVG-a krioterapijom nema učinka na poboljšanje vida.

Descriptors: Glaucoma, neovascular – surgery; Ciliary body – surgery; Cryosurgery – methods

Summary. Neovascular glaucoma (NVG) is a pathological condition of the eye with fast deterioration, accompanied with eyeball pain and loosing sight. The aim of the study was to examine the efficacy of cryotherapy in the treatment of NVG which is resistant to medical and surgical therapy, concerning intraocular pressure (IOT) and eyeball pain immediately after the treatment and 6 months after. In the Department of Ophthalmology, Split University Scool of Medicine, during three years 70 patients with NVG, which were resistant to medical and surgical treatment, were included in the prospective study. There were 5o males and 21 women, average age 74±6.94 (45–87). The patients were treated with transconjuctival cyclocryocoagulation, machine ERBOKRYIO AE-ERBE was used. The average value of IOT was: at admission 44.8 mmHg, 7 days after the treatment 30.7 mmHg with the tendency of falling down 30 and 90 days later, to finally 19.9 mmHg 180 days after the treatment. The IOT was significantly lower after the treatment. At admission, the average value of eyeball pain intensity was high (4.2), 7 days after the treatment it was 2.1 with the tendency of falling down to finally 1.1 180 days after the treatment. The eyeball pain intensity was significantly lower after the treatment. Cyclocryocoagulation is a method of choice in the treatment of NVG resistant to medical and surgical treatment. Cyclocryocoagulation, as a treatment of noncontrolled progressive NVG, does not have any effect on the improvement of sight in these patient.

Liječ Vjesn 2004;126:240–242

Neovaskularni glaukom (NVG) teško je patološko stanje oka s brzim razvojem, praćeno bolju i slabljenjem vida. Patogeneza neovaskularizacije (NV) najčešće ide primarno s razvojem komplikacija proliferacijske dijabetične retinopatije (PDR), visokim intraokularnim tlakom (IOT), koji reducira cirkulaciju krvi u žilicama retine i posljedičnom hipoksijom mrežnice.[1] Kliničkom slikom dominira NV šarenice i povišeni IOT.

* **Klinika za očne bolesti, Klinička bolnica Split** (dr. sc. Željko Kovačić, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Ivanišević, dr. med.; mr. sc. Veljko Rogošić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Andrea Plavec, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (mr. sc. Deni Karelović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ž. Kovačić, Klinika za očne bolesti, KB Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno 8. lipnja 2004., prihvaćeno 24. rujna 2004.

Kao najčešći (62,5%) uzrok razvoja NVG spominje se suženje i/ili zatvorena centralna vena mrežnice (OVCR), šećerna bolest s PDR-om (18,7%), zatvorena arterija mrežnice (15,6%), smetnje cirkulacije na nivou arterije karotis (stenoza, okluzija) (12,9%), kronični glaukom i odignuta mrežnica.[2–5] U početnom stanju NVG-a terapijski učinak ima medikamentno i operacijsko filtracijsko-lasersko liječenje. Medikamentno i operacijsko liječenje uznapredovalih stanja bolesti imaju loše rezultate, pa se kao izbor u liječenju navodi ciklokriokoagualcija, kao učinkovita, jednostavna, neivanzivna i kratka operacijska metoda.[6–14] Cilj studije bio je ispitati učinkovitost ciklokriokoagulacije u liječenju NVG-a otpornog na medikamentno i operacijsko liječenje, u odnosu na IOT i bol oka, neposredno nakon i 6 mjeseci poslije operacije.

Ispitanici i metode

U Klinici za očne bolesti, KB Split, tijekom tri godine, prospektivno je praćeno 70 bolesnika s NVG-om, otpornim na medikamentno i operacijsko liječenje. Ispitano je 50 muškaraca i 21 žena, srednje dobi 74±6,94 (45–87) godina.

Biomikroskopom je ispitivan prednji segment oka, a očni kut Goldmannovom lećom. IOT se mjerio aplanacijskim i Schiötzovim tonometrom. Vidna oštrina (VO) ispitivala se na internacionalnim optotipima, a osjet svjetla i projekcija džepnom svjetiljkom. Intenzitet boli kao subjektivni simptom bilježio se kao »vrlo jaka bol« (5), »jaka bol« (4), »srednja bol« (3), »peckanje« (2) i »bez boli« (1).

Oboljeli su liječeni transkonjunktivalnom ciklokriokoagulacijom, aparatom ERBOKRYIO AE-ERBE. Preoperativno se retrobulbarno injiciralo 4 cm^3 Lidocaina i lokalno u spojničnu vreću kapi Tetracainum hydrochloridum. Postavljali su se kriopečati 2–3 mm od limbusa rožnice kriodom promjera 2,5 mm, temperatura od –69°C do –71°C, 6 pečata od 9 h do 15 h, ekspozicije 55 sekunda. Ispitanici su se kontrolirali: 7, 30, 90 i 180 dana nakon zahvata.

Dodatno su se u liječenju rabile kapi Timolol maleat 0,5% 2 puta na dan i Brinzolamid kapi 3 puta na dan, do sedam dana nakon operacije kod 61,9% ispitanika. Do 30 dana nakon zahvata rabile su se Timalen kapi 0,5% 2 puta na dan kod 22,5%, nakon 90 dana kod 11,2% ispitanika, a nakon 180 dana kod 2,8% ispitanika.

Rezultati

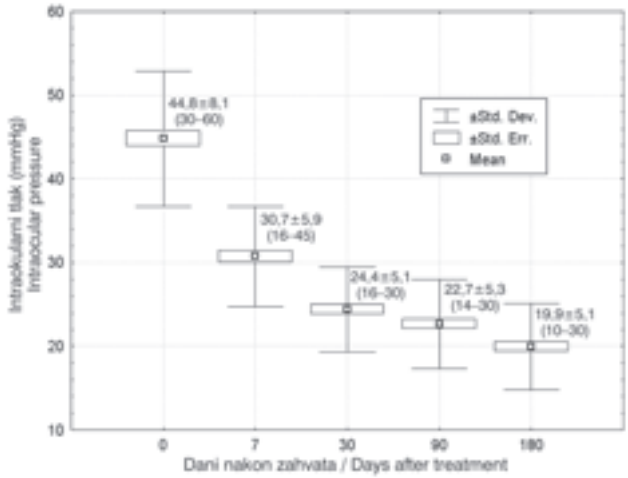
Kod dolaska VO se kreće u rasponu od mahanja rukom pred okom do sljepoće. Karakter boli kod dolaska ocjenjuje se kao »vrlo jaka bol« i nalazimo je kod 22,5% ispitanika, »jaka bol« kod 52,1% , a »srednja bol« kod 25,3% ispitanika.

NVG kod naših ispitanika vezan je uz različita etiološka stanja: afakija 2,8%, pseudoafakija 9,8%, šećerna bolest 52,1%, tromboza vene centralis retine 22,5%, kronični glaukom 25,3%, apsolutni glaukom 11,2%, nakon operacijskog tretmana glaukoma 2,8%.

Neposredno nakon operacije, prvih 8–10 sati nalazimo pojačavanje boli kod 85% ispitanika.

Srednja vrijednost IOT-a (slika 1.), kod dolaska iznosi 44,8 mmHg. Sedam dana nakon operacije IOT iznosi 30,7 mmHg, s daljnjim padom IOT-a nakon 30 i 90 dana, a nakon 180 dana dobiju se srednje vrijednosti 19,9 mmHg. Vrijednosti IOT-a nakon zahvata su statistički značajno manje, što se vidi na tablici 1.

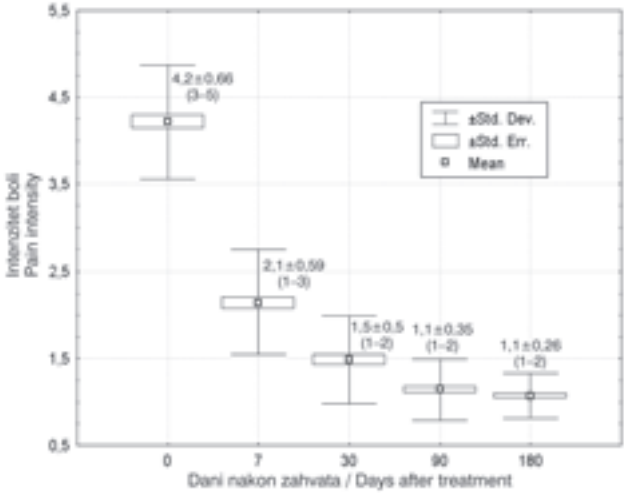
Srednja vrijednost intenziteta boli kod naših ispitanika na slici 2. pokazuje kod dolaska visoke vrijednosti (4,2). Sedam dana nakon operacije bol ima vrijednost 2,1 s daljnjim opadanjem, a nakon 180 dana dobiju se srednje vrijednosti intenziteta boli 1,1. Vrijednosti intenziteta boli, nakon operacije su statistički značajno manje, što se vidi na tablici 2.



Slika 1. *Srednje vrijednosti IOT-a prije i nakon kirurškog zahvata*
Figure 1. *Mean IOT values before and after treatment*

Tablica 1. *T-test i p-vrijednosti za razlike između IOT-a, prije i nakon kirurškog zahvata*
Table 1. *T-test and p values for differences between IOT before and after surgery*

Dani nakon zahvata Days after treatment	t-test	p-vrijednost p value
7	14,74	<0,001
30	18,77	<0,001
90	21,32	<0,001
180	23,11	<0,001



Slika 2. *Srednje vrijednosti, standardna devijacija i raspon intenziteta boli prije i nakon kirurškog zahvata*
Figure 2. *Mean values, standard deviation and range of pain intensity before and after treatment*

Tablica 2. *T-test i p-vrijednosti za razlike između intenziteta boli prije i nakon kirurškog zahvata*
Table 2. *T-test and p values for differences between pain intensity before and after surgery*

Dani nakon zahvata Days after treatment	t-test	p-vrijednost p value
7	20,23	<0,001
30	30,83	<0,001
90	37,36	<0,001
180	40,86	<0,001

Od poslijeoperativnih komplikacija u prva dva tjedna nalazimo: hifemu kod 59,1% ispitanika, otok spojnice 29,5%, otok vjeđa 11,2%, upalnu reakciju šarenice 29,5% i hipotoniju kod 2,8% ispitanika.

Rasprava

Ispitivanje vida nije provedeno, jer se nije mogla ni očekivati bitna promjena vida koji je kod naših ispitanika pri dolasku bio u rasponu od mahanja ruke pred okom do sljepoće.

Geyer[15] iznosi podatak o dodatnom oštećenju vida, a Herde[14] sljepoću u 2,8% slučajeva nakon krioliječenja. Srednja vrijednost IOT-a naših ispitanika kod dolaska pokazuje visoke vrijednosti s brzim padom kod 61% ispitanika nakon 7 dana i stabilizacijom (19,5–22,7 mmHg) 90 i 180 dana nakon zahvata kod 74,6% ispitanika. U literaturi nalazimo drugačije vrijednosti (45%–84%) pada IOT-a nakon operacije, ali za vrijednosti IOT-a 18–26 mmHg. Autori se koriste tehnikom s većom točkom zamrzavanja (–80°C), postavlja se više (6–12) kriopečata, studije su retrospektivne, analiziraju se vrijednosti za dulje razdoblje.[7,13,16,17] Ispitivanja koja je obavio Nicaeus[18] pokazuju da se nakon krioterapije IOT snizuje za oko 30% od početnih vrijednosti. Porast boli i IOT-a valja očekivati, posebno prvih 6–10 sati nakon tretmana. Ispitivanja koje je obavio Geyer[15] na ljudima i životinjama, pokazuju da se nakon krioliječenja stvara ledena kugla u oku, koja povećava volumen sadržaja oka, a time dovodi do porasta IOT-a za 32 mmHg. Taj visoki skok IOT-a nakon krioterapije je beskoristan te se traže druge metode koje bi imale manje utjecaja na porast IOT-a, manja dodatna oštećenja vidnog živca i oštećenje vida.

Kod naših ispitanika pad IOT-a prati i pad boli od karaktera peckanja do »bez boli«, sa stabilizacijom vrijednosti 90 i 180 dana nakon operacije kod 85%. I drugi autori nalaze redukciju ili prestanak boli kod 54–80% ispitanika, ali za razdoblje 30–180 dana nakon zahvata.[10,16,19] Nešto bolji rezultati dobiveni kod naših ispitanika mogu se tumačiti ispitivanjem u kasnijem postterapijskom razdoblju, kada se i inače stabilizira IOT. Poslije liječenja imali smo najčešće komplikacije pojavom hifeme kod 59,1% ispitanika. Slične vrijednosti s pojavom hifeme navodi i Suzuki.[20] Upalu šarenice nalazimo kod 29,5% ispitanika, što je znatno bolje nego kod drugih (43,2%).[12] U manjem postotku poslijeoperacijskih komplikacija naših ispitanika bitnu ulogu ima manji broj aplikacije kriopečata, manje operativno područje.

Kombinirana tehnika ciklokriokoagulacije i transskleralne panretinalne ciklokoagulacije u literaturi, a i naša iskustva (tek na 3 ispitanika), pokazuju još bolje rezultate,[7,8,10,12,13,16,17,19,21] no to će biti predmetom našeg budućeg ispitivanja.

Zaključci

- Ciklokriokoagulacija je metoda izbora u liječenju NVG-a, otpornog na medikamentno i kirurško liječenje.
- Liječenje uznapredovalog stanja nereguliranog NVG-a tretiranog krioterapijom nema učinka na poboljšanje vida.

LITERATURA

1. *Rehak J.* Dynamics of vascular changes in neovascular glaucoma. I. Development of rubeosis iridis after cryosurgery. Cesk Oftalmol 1992;48: 359–63.
2. *Murray PI.* Neovascular glaucoma, endophthalmitis and evisceration. Metab Pediatr Syst Ophthalmol 1991;14:5–7.
3. *Brooks AM, Gilles WE.* The development and management of neovascular glaucoma. Aust N Z J Ophthalmol 1990;18:179–185.
4. *Wagner WH, Weaver FA, Brinkley JR i sur.* Chronic ocular ishemia and neovascular glaucoma: a result of extracranial carotid artery disease. J Vasc Surg 1988;8:551–7.
5. *Wand M, Madigan JC, Gaudio AR i sur.* Neovascular glaucoma following pars plana vitrectomy for complications of diabetic retinopathy. Ophthalmic Surg 1990;21:113–8.
6. *Au-Ma L, Zhao B, Di J.* Treatment of neovascular glaucoma by anterior retinal cryotherapy and trabeculectomy. Chung Hua Yen Ko Tsa Chin 1996;32:118.22.
7. *Rehak J, Vymazal M.* Cryotherapy in treatment of neovascular glaucoma with closed chamber angle. Klin Monatsbl Augenheilkd 1994;204:20–3.
8. *Matthes R, Sporl E.* Combined cryocoagulation of ciliary body and retina in neovascular glaucoma. Ophthalmol 1993;90:559–602.
9. *Rehak J.* Rubeosis iridis and neovascular glaucoma. II. Our own experiance with the treatment by cryocoagulation. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1992;1334:105–8.
10. *Haicl P, Boguszakova J.* Cryotherapy of neovascular glaucoma in diabetes. Cesk Oftalmol 1991;47:241–5.
11. *Rehak J.* Cryotherapy of neovascular glaucoma. Acta Univ Palacki Olomouc Fac Med 1992;133:69–70.
12. *Heuring AH, Hutz WW, Hoffman PC i sur.* Cyclocryotherapy in neovascular glaucoma and non-neovascular glaucoma. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998;213:213–9.
13. *Wangle NS, Freedman SF, Buckley EG i sur.* Long term outcome cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. Ophthalmol 1998;105:1921–6.
14. *Herde J.* Prevalence of long-term follow-up of cyclocryocoagulation. Ophthalmol 1999;96:714-5.
15. *Geyer O, Michaeli-Cohen A, Silver DM, Nevdorfor M, Lazar M.* The mechanism of intraocular pressure rise during cyclocryo therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:1012–7.
16. *Rehak J.* Painful eye in neovascular glaucoma and its treatment with cryocoagulation. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1992;134:109–11.
17. *Vest E, Rong-Guang W, Raitta C.* Transillumination guided cyclocryotherapy in treatment of secundary glaucoma. Eur J Ophthalmol 1992;2:190–5.
18. *Nicaeus T, Derse M, Schlote T, Erb C, Rohrbach JM, Thiwl HJ.* Cyclocryocoagulation in treatment of therapy refractory glaucoma: A retrospective analysis of 185 cryocoagulation procedures. Klin Monatsbl Augenheilkd 1999;214:224–30.
19. *Au-Li JZ.* Cyclocryotherapy in treatment of glaucoma. Chung Hua Yen Ko Tsa Chin 1990;26:98–101.
20. *Suzuki Y, Araiae M, Yumita A, Yamamoto T.* Transscleral Nd: YAG laser cyclophotocoagulation versus cyclocryotherapy. Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol 1991;229:33–6.
21. *Benson MT, Nelson ME.* Cyclocryotherapy: a review of case over a 10-year period. Br J Ophthalmol 1990;74:103–5.

LAPAROSKOPSKI PRISTUP POSTOPERATIVNOJ VENTRALNOJ HERNIJI – CARBAJOVA OPERACIJA

LAPAROSCOPIC APPROACH TO INCISIONAL HERNIA – CARBAJO PROCEDURE

DRAGAN KOROLIJA-MARINIĆ, MATE ŠKEGRO,
VESNA VEGAR-BROZOVIĆ, DAVORKA PREDRIJEVAC*

Deskriptori: Ventralna hernija – kirurgija; Postoperativne komplikacije – kirurgija; Laparoskopija – metode

Sažetak. Postoperativna ventralna hernija javlja se kod velikog broja bolesnika s prethodnim zahvatima u abdominalnoj šupljini. Kirurško liječenje takvih bolesnika predstavlja izazov, budući da se učestalost postoperacijskih recidiva kreće od 14 do 50%. Razvoj tehnologije omogućio je izradu biokompatibilnih mrežica koje se mogu smjestiti u trbušnu šupljinu, uz izravan kontakt s organima. Laparoskopski pristup postoperativnoj herniji, uz originalne kirurške postavke, uvodi španjolski kirurg Carbajo. U ovom radu prikazujemo rezultate prve takve operacije, učinjene na našem odjelu u studenom 2003. godine.

Descriptors: Hernia, ventral – surgery; Postoperative complications – surgery; Laparoscopy – methods

Summary. Incisional hernia is a common entity and occurs often in patients with previous operations in the abdominal cavity and the abdominal wall. In such patients, surgical therapy is challenging, since the recurrence rate varies between 14 and 50%. New technologies enabled the production of a new biocompatible non-adhesive mesh. Such a mesh can be placed inside the abdominal cavity in direct contact with the abdominal organs. A new laparoscopic approach, with original surgical details, was developed by Carbajo. In this article, we are presenting the results of first Carbajo procedure performed at our department in November 2003.

Liječ Vjesn 2004;126:243–245

Postoperacijska ventralna hernija čest je problem u svakodnevnome kirurškom radu. Javlja se relativno često, osobito nakon hitnih zahvata u abdominalnoj šupljini. To je, zapravo, najčešća dugoročna komplikacija nakon laparotomije, s učestalošću od 3 do 13%, što u Sjedinjenim Američkim Državama rezultira s približno 90 000 reparacijskih zahvata na godinu.[1] Poseban su problem recidivi nakon kirurškog liječenja ventralne hernije, a njihova učestalost kreće se od 15 do 50%.[2,3]

Postoji više kirurških metoda za rješavanje postoperacijske ventralne hernije. Glavna podjela odnosi se na pristup hernijskoj vreći, a postoje klasični (laparotomijski) i laparoskopski pristup. Nadalje, zahvati se mogu podijeliti na one kod kojih se radi direktna sutura hernijskog defekta i one kod kojih se defekt pokriva mrežicom (MESH-repair). Mrežica se može postaviti intraperitonealno, ekstraperitonealno supfascijalno, interfascijalno (između dviju ovojnica ravnoga trbušnog mišića).

Prvu laparoskopsku reparaciju ventralne hernije izvršio je 1993. godine Le Blanc.[4] Godinu dana kasnije španjolski kirurg Carbajo uvodi originalni postupak, tj. laparoskopsku fiksaciju mrežice dvostrukim nizom metalnih kopča.[5] Vrlo dobri rezultati hernioplastike po Carbajovoj metodi pridonijeli su uvođenju ove metode u praksu mnogih kirurških odjela. U ovom radu želimo prikazati kiruršku tehniku i rezultat liječenja prvoga takvog zahvata, učinjenog u Zavodu za abdominalnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa.

Prikaz bolesnice

Bolesnica, u dobi od 46 godina, planirana je za laparoskopsku operaciju ventralne postoperacijske hernije. Kod bolesnice je 1997. g., učinjena klasična kolecistektomija kroz gornju medijanu laparotomiju. Nakon toga je tijekom 2002. g. učinjena klasična reparacija ventralne postoperacijske hernije, tehnikom direktne suture. Bolesnica se javlja na pregled zbog recidiva ventralne hernije u rujnu 2003. g., kada je učinjena obrada i priprema za novi zahvat.

Preoperacijska priprema

Prije operacije bolesnici je preporučena redukcijska dijeta za vrijeme koje je bolesnica izgubila na težini 8 kg te je indeks tjelesne mase (BM) iznosio 28. Provedena je kompletna preoperacijska obrada (laboratorijske pretrage, elektrokardiogram, radiološka obrada prsnog koša). Na dan operacije postavljeni su elastični zavoji na donje ekstremitete, ordiniran je antibiotik (jednokratna doza – cefuroksim 750 mg i v.) i niskomolekularni heparin (dalteparin 2500 IU).

Kirurška tehnika

Bolesnica je postavljena na operacijski stol u standardnom položaju (noge jedna uz drugu). Desna ruka služila je za primjenu anesteziooloških lijekova i infuzija, a lijeva je postavljena uz tijelo. Kirurg i asistent smješteni su uz lijevu stranu bolesnice, a ekran i laparoskopska oprema uz desnu stranu. Medicinska sestra (instrumentarka) smještena je neposredno do kirurga, s lijeve strane bolesnice. Hermijska vreća i rubovi hernijskog defekta označeni su na koži flomasterom. Operacija je učinjena kroz tri radna troakara. Pneumoperitoneum je uspostavljen s pomoću Veressove igle, kroz inciziju dužine 10 mm,

* **Zavod za abdominalnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (dr. sc. Dragan Korolija-Marinić, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.), **Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Vegar-Brozović, dr. med.; Davorka Predrijevac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Korolija-Marinić, Zavod za abdominalnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 14. siječnja 2004., prihvaćeno 13. svibnja 2004.

u lijevome supkostalnom prostoru, tri centimetra od lijevog rebrenog luka u prednjoj aksilarnoj liniji. Tu je postavljen troakar promjera 10 mm te kroz njega uveden teleskop (optika pod kutom od 30°).

Druge dvije incizije, dužine 5 mm, postavljene su u lijevoj polovici trbušnog zida, prema lateralno. Prva incizija postavljena je u razini pupka, u projekciji prednje aksilarne linije, a služila je za uvođenje radnog instrumenta. Posljednja incizija postavljena je u visini lijeve ilijačne kriste, četiri centimetra prema medijalno. Kroz tu inciziju uveden je troakar za hvatalicu promjera 5 mm.

Nakon uvođenja teleskopa i laparoskopske eksploracije cijele trbušne šupljine, identificirana je hernijska vreća i dio velikog omentuma koji se nalazio u njoj. Kompletno oslobađanje i presijecanje priraslica od rubova hernijskog otvora učinjeno je s pomoću ultrazvučno aktiviranih škarica (ULTRACISION, Ethicon Endo-Surgery). Prednji trbušni zid je kompletno prikazan kao i hernijski otvori.

Kod ove tehnike kilna se vreća ne preparira, nego ostavlja *in situ*. Za pokrivanje tih dvaju defekata koristili smo se biokompatibilnom dvoslojnom mrežicom DUAL-MESH PLUS (WL Gore). To je mrežica izrađena od politetrafluoretilena, koja ima dvije strane (»glatku« i »hrapavu«). Glatka strana nije athezivna i može doći u kontakt sa crijevom, a tzv. hrapava strana je athezivna i postavlja se prema trbušnoj stijenci. U ovom slučaju koristili smo se mrežicom dimenzija 15×19 cm, uvedenom kroz troakar promjera 10 mm. Mrežica je prethodno označena sterilnim flomasterom na četiri ključne točke, i to s abodminalne strane (»glatka« strana) bude izvana. Kada je mrežica uvedena u trbušnu šupljinu, treba je potpuno raširiti i postaviti na peritoneum preko kilnih otvora pa i preko same kilne vreće te početi s fiksacijom na prethodno označenim točkama.

Fiksacija mrežice učinjena je s pomoću metalnih kopča, tj. metalnih vijaka, upotrebom specijalnog instrumenta Protack. Postavljena su dva kruga kopča, jedan uz rub mrežice, a drugi uz rub hernijskog defekta. Kod toga je važno da rub mrežice prelazi preko ruba hernijskog otvora, najmanje u dužini do 5 cm. Prilikom fiksacije mrežice kirurg postavlja kopče na udaljenosti od 2 cm, uz ostodobni pritisak drugom rukom na trbušnu stijenku, u području prethodno označenom flomasterom. Prvo se postavlja vanjski krug kopča, a potom unutarnji.

Nakon što je mrežica postavljena, pregledana je kompletna trbušna šupljina i provjerena hemostaza. Područja incizije na trbušnoj stijenci su zatvorena, a na mjestu hernijskog defekta postavljen je kompresivni zavoj da bi se spriječilo nakupljanje tekućine (serom).

Operacija je trajala 90 minuta te je protekla bez intraoperacijskih komplikacija. Učinjena je kompletna athezioliza, tj. oslobađanje velikog omentuma od prednjega trbušnog zida. Kod ove bolesnice prikazali smo dva otvora. Jedan se nalazio neposredno iznad pupka (promjer 5 cm), a drugi kranijalno od njega, u medijalnoj liniji (promjer 2cm). Postoperacijski tijek bio je uredan, uz urednu uspostavu crijevne peristaltike. Bolesnica je otpuštena na kućnu njegu četvrti postoperacijski dan, bez tegoba. Šavovi na mjestu kožnih incizija odstranjeni su sedmi postoperacijski dan. Mjesec dana nakon zahvata obavljen je kontrolni pregled, koji je pokazao uredan status, bez prisutnosti tumefakcije na mjestu prethodne ventralne postoperacijske hernije.

Rasprava

Ovaj rad ima za cilj prikazati prvu laparoskopsku reparaciju ventralne postoperacijske hernije učinjene na našem odjelu. Postoje podaci da je ova operacija izvođena u nekim kirurškim ustanovama u Hrvatskoj od 1993. godine, uz uporabu polipropilenske mrežice pokrivene peritoneumom ili omentumom (usmeno priopćenje). Nadalje, izvođene su i laparoskopske operacije drugih vrsta ventralnih hernija (Spigelova hernija). Prva iskustva s Gore Tex mrežicom od ePTFE materijala stječu kirurzi iz OB Sveti Duh 1996. i 1997. godine (usmeno priopćenje).

Pri izvođenju ove oepracije primijenili smo sve preporuke koje autor (Carbajo) navodi kao važne za uspjeh operacije. To uključuje različite detalje kirurške tehnike, od kompletne atheziolize, precizne hemostaze, do uporabe dovoljno velike mrežice. Operacija je protekla bez komplikacija, kao i radni postoperacijski tijek. Treba napomenuti da se radi o složenom laparoskopskom zahvatu koji zahtijeva minucioznu kiruršku tehniku i određeno iskustvo u laparoskopskoj kirurgiji. Kod ovog zahvata postoji opasnost od ozljede crijeva prilikom oslobađanja priraslica. Nadalje, potrebno je izvršiti rekonstrukciju defekta, tj. prekrivanje kilnog otvora mrežicom koja je relativno velikih dimenzija, a treba biti adekvatno postavljena u trbušnoj šupljini. Operacija se izvodi kroz samo tri incizije, tj. samo sa dva radna troakara.

U nedavno objavljenoj studiji Carbajo iznosi rezultate za 270 operiranih bolesnika, u razdoblju od osam godina.[6] Uz prosječno trajanje operacije od 85 minuta, zabilježeno je 9 (3,3%) slučajeva perforacije tankog crijeva i 38 (14,07%) manjih postoperacijskih komplikacija. Operirani bolesnici praćeni su prosječno 44 mjeseca, dok se recidiv hernije javio kod 12 bolesnika, tj. u 4,4% slučajeva.

Jedinu randomiziranu studiju, s usporedbom laparoskopskog i klasičnog pristupa u liječenju ventralne postoperacijske hernije, objavio je isti autor.[7] U toj studiji pokazano je da laparoskopski pristup donosi manju učestalost ranih i kasnih postoperacijskih komplikacija.

Rosen i sur. iznose rezultate retrospektivne analize za 96 bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom.[8] Autori navode veću učestalost recidiva, koja doseže 17,7%. Ipak, kirurška tehnika prikazana u ovoj studiji razlikuje se od Carbajove tehnike. Autori navode da su mrežicu za pokrivanje hernijskog defekta fiksirali 3 do 4 cm od ruba hernijskog otvora, dok Carbajo inzistira na mrežici najmanje 5 cm većoj od hernijskog defekta. Isti autori daju prikaz rezultata drugih studija, s učestalošću recidiva od 1,1% do 13% (prosječna učestalost 4,7%).

Kao kod kiruškog liječenja preponske hernije, tako je i kod ventralne postoperacijske hernije upotreba mrežice i metoda bez napetosti tkiva (non-tension) postala metoda izbora. Takav izbor ima svoju patofiziološku i patoanatomsku osnovu. Naime, metoda direktne suture tkiva dovodi do napetosti i ishemije tkiva, s posljedičnim vrlo čestim recidivom. Mnogi kirurzi danas smatraju metodu Rives-Stopa-Wantz zlatnim standardom za kirurško liječenje ventralne hernije.[8] Metoda podrazumijeva laparotomiju, odstranjenje kilne vreće i postavljanje mrežice između perioneuma i fascije.[9] Ipak, kod ove metode postoji značajna učestalost postoperacijske infekcije (12%) i mortalitet od 1,8%. Laparoskopski pristup ima manju učestalost postoperacijskih infekcija od klasičnoga.[7,10]

Ostale prednosti laparoskopske operacije logične su posljedice minimalno invazivnog pristupa. To su kraći bolnički boravak i raniji povratak normalnim životnim aktivnostima. U nedavno objavljenoj studiji Heniford i sur. iznose dugoročne rezultate za ukupno 850 bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom.[11] U razdoblju od 1993. do 2002. godine praćeni su bolesnici operirani laparoskopskim pristupom (ukupno 85% operiranih bolesnika). Zabilježeno je 13,2% komplikacija uz prosječno trajanje zahvata od 120 minuta. Recidiv hernije javio se kod 4,7% operiranih, uz prosječno praćenje od 20,2 mjeseca. Pojava recidiva bila je češća kod bolesnika s velikim defektom trbušne stijenke, pretilošću, prethodnim klasičnim zahvatima (hernioplastika) i perioperativnim komplikacijama.

Po nekim procjenama, reparacija ventralne postoperativne hernije nalazi se na petome mjestu po učestalosti zahvata u

općoj kirurgiji.[11] Premda je poznat više od deset godina, laparoskopski pristup ventralnoj postoperativnoj herniji nalazi svoje mjesto tek u posljednje vrijeme. Jedan razlog tomu se nedavno objavljeni dugoročni rezultati u relevantnim stručnim publikacijama.[6,12,11,13] Drugo, ovaj zahvat ima visoke operacijske troškove zbog visoke cijene mrežice i potrošnog materijala. Ipak, kada se procjenjuje ukupni bolnički trošak, laparoskopski je pristup jeftiniji.[14] Ponukan dobrim rezultatima recentnih publikacija, John Hunter prihvaća laparoskopski pristup kao metodu izbora za ventralnu postoperacijsku herniju.[11]

Kod liječenja postoperativne ventralne hernije glavni dugoročni rezultat jest pojava recidiva. Danas ne raspolažemo dugoročnim rezultatima, u studijama visoke kvalitete (randomizirane kontrolirane kliničke studije), koji daju prednost laparoskopskom ili klasičnom pristupu. Takve studije, s većim brojem bolesnika, bit će potrebne za donošenje definitivnog zaključka o najprikladnijem pristupu ovomu kirurškom problemu.

LITERATURA

1. *Mudge M, Hughes LE*. Incisional hernia: a 10 year prospective study of incidence and attitudes. Br J Surg 1985;72:70–1.
2. *Schumpelick V, Conze J, Klinge U*. Preperitoneal mesh-plasty in incisional hernia repair. A comparative study of 272 operated incisional hernias. Chirurg 1996;67:1028–32.
3. *Van der Linden FT, van Vroonhoven TJ*. Long-term results after surgical corrections of incisional hernia. Neth J Surg 1988;40:127–9.
4. *Le Blanc KA, Booth WV*. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expended polytetrafluoroetilene: preliminary findings. Surg Laparosc Endosc 1993;3:39–41.
5. *Carbajo MA, Martin del Olmo JC, Blanco, JI, de la Cuesta C, Vaquero C*. Laparoscopic treatment of massive periumbilical hernia with expanded PTFE. U: Topuzlu C, Tekant Y, ur. Joint Euro-Asian Congress of Endoscopic Surgery; 1997: Monduzzi Editore, Bologna, 1997:351–354.
6. *Carbajo MA, Martin del Olmo JC, Blanco JI, Toledano M,* de la Cuesta C, Ferreras C et. al. Laparoscopic approach to incisional hernia. Lessons learned from 270 patients over 8 years. Surg Endosc 2003;17:118–22.
7. *Carbajo MA, Martin del Olmo JC, Blanco JI i sur*. Laparoscopic treatment vs open surgery in the solution of major incisional and abdominal wall hernias with mesh. Surg Endosc 1999;13:250–2.
8. *Rosen M, Brody F, Ponsky J i sur*. Recurrence after laparoscopic ventral hernia repair. Surg Endosc 2003; 17:123–8.
9. *Stoppa RE*. The treatment of complicated groin and incisional hernias. World J Surg 1989;13:545–54.
10. *Park A, Birch DW, Lovrics P*. Laparoscopic and open incisional hernia repair: a comparison study. Surgery 1998;124:816–22.
11. *Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G*. Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years experience with 850 consecutive hernias. Ann Surg 2003;238:391–400.
12. *Raftopoulos I, Vanuno D, Khorsand J, Kouraklis G, Lasky P.* Comparison of open and laparoscopic prosthetic repair of large ventral hernias. J Soc Laparoscop Surg 2003;7:227–32.
13. *Eid GM, Prince JM, Mattar SG, Hamad G, Ikrammudin S, Schauer PR*. Medium-term follow-up confirms the safety and durability of laparoscopic ventral hernia repair with PTFE. Surgery 2003;134:599–604.
14. *Holzman MD, Purut CM, Reintgen K, Eubanks S, Pappas TN*. Laparoscopic ventral and incisional hernioplasty. Surg Endosc 1997;11(1):32–5.

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

PRIMJENA VISOKOFREKVENTNO TITRAJUĆEG REZAČA U LAPAROSKOPSKOJ KIRURGIJI

HARMONIC SCALPEL IN LAPAROSCOPIC SURGERY

ZDRAVKO PERKO, ŽELJKO MIMICA, NIKICA DRUŽIJANIĆ, DAMIR KRALJEVIĆ, ANTE PETRIČEVIĆ, ARSEN DEPOLO, ZORAN ČALA, HARRY GRBAS*

Deskriptori: Kirurški instrumenti; Laparoskopija – metode

Sažetak. Visokofrekventno titranje za rezanje tkiva i zaustavljanje krvarenja rabi se kao zamjena za visokofrekventnu struju, koja može biti uzrokom različitih komplikacija. Načelo rada titrajućih rezača jest da se električna energija s pomoću piezoelektričnog pretvarača pretvara u mehaničku energiju uzdužnog titranja radnoga dijela instrumenta. Od listopada 2000. do lipnja 2001. s pomoću titrajućeg rezača operirali smo 103 bolesnika prosječne dobi 50,2 godine. Laparoskopska kolecistektomija obavljena je kod 86 bolesnika, apendektomija kod 12, fenestracija trbušne ciste kod 4 bolesnika, a jedna je bolesnica kolecistektomirana i odstranjena joj je trbušna cista. Tijekom operacija i u poslijeoperacijskom tijeku nije bilo komplikacija. Prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 2,8 dana. Laparoskopska kolecistektomija, apendektomija i fenestracija trbušnih cista s pomoću titrajućeg rezača (škarica) sigurne su i uspješne operacije, s dobrim rezultatima i svim prednostima minimalno invazivne kirurgije.

Descriptors: Surgical instruments; Laparoscopy – methods

Summary. Harmonic scalpel for the tissue cutting and coagulating is a replacement for the high frequency current, which can be connected with diverse complications. The principle is transforming of the electric power into mechanical longitudinal movement of the working part of the instrument, by piezoelectrical transducer situated in the hand piece. Between October 2000 and June 2001, one hundred and three patients were operated using harmonic scalpel. The average age was 50.2 years. Laparoscopic cholecystectomy, appendectomy and abdominal cyste fenestration was performed in 86, 12 and 4 patients respectively. In one patient laparoscopic cholecystectomy and abdominal cyste fenestration were done during the same operation. The average hospital stay was 2.8 days. Laparoscopic cholecystectomy, appendectomy and cyst fenestration using the harmonic scalpel are safe and cuccesfful operations, with good results and advantages of the minimally invasive surgery.

Liječ Vjesn 2004;126:246–250

Visokofrekventno titranje za rezanje tkiva i zaustavljanje krvarenja svojevrsna je zamjena uporabi visokofrekventne struje, koja ima brojne nedostatke i povezana je s različitim komplikacijama.[1,2] Uobičajeni međunarodni naziv za ovakvu primjenu visokofrekventnog titranja je engleski izraz *Harmonic scalpel*. Kod nas se udomaćio jednostavni naziv ultrazvučni nož, koji ne opisuje samu narav uređaja i njegov način djelovanja. Zato je bolje govoriti o visokofrekventnotitrajućem ili, skraćeno, titrajućem rezaču. Takvi izrazi rabe se i u ovom članku.

Načelo rada titrajućeg rezača jest pretvaranje električne energije iz generatora u mehaničku energiju uzdužnoga (longitudinalnoga) titranja (vibriranja) radnoga dijela instrumenta, s pomoću piezoelektričnog pretvarača. Tako se na tkivo prenosi manje energije nego u tijeku uporabe visokofrekventne struje, a manje je i postranično toplinsko oštećenje.[1,2]

Za uporabu ovog rezača potrebno je imati električni generator, piezoelektrični pretvarač i nastavak za disekciju (slika 1). U držak je uklopljen piezoelektrični pretvarač, a držak je vodičem spojen s električnim generatorom. Frekvencija titranja je od 23,5 do 55 kHz, a daljina pomicanja radnoga dijela je između 25 i 100 do 200 µm. Različiti uređaji (raznih proizvođača) imaju različitu, nepromjenjivu frekvenciju titranja. Duljina pomicanja (amplituda) radnog dijela instrumenta je promjenljiva i ovisi o namještenoj izlaznoj snazi generatora.[1]

Opisanim rezačem postižu se tri učinka na tkivo: kavitacija, koaptacija/koagulacija i rezanje. Učinci se mogu primijeniti zasebno ili zajedno, ovisno o brojnim čimbenicima, poput: izlazne snage, duljine pomicanja (vibriranja), trajanja primjene te oblika i načina primjene radnoga dijela instrumenta, tipa i sadržaja vode u tkivu, odnosno tlačenja i napetosti tkiva. Stoga za odgovarajuću primjenu treba određeno iskustvo.[1]

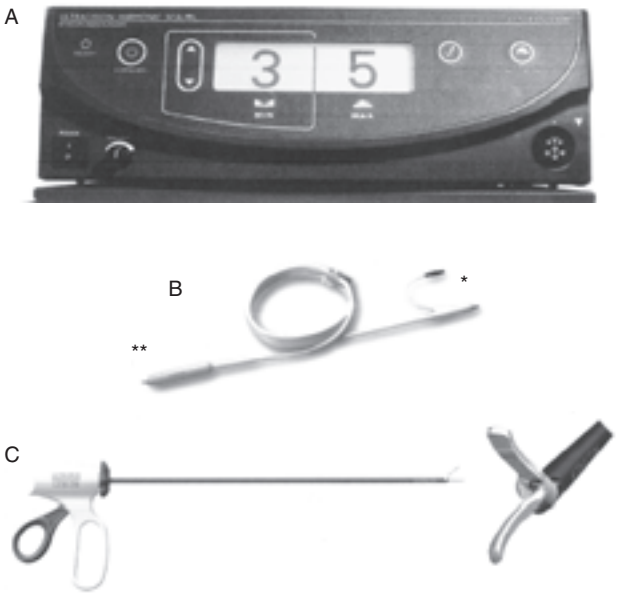
Kavitacija je stvaranje i nestajanje vaporiziranih mjehurića u tekućini, koji nastaju kao posljedica visokofrekventnoga titranja čvrstoga tijela. Titraji radnog dijela instrumenta prenose se na tkivo i dovode do brzih izmjena volumena tkiva i staničnih tekućina. To dovodi do stvaranja vaporiziranih mjehurića. U parenhimu stanice pucaju, dok mjehurići u odgovarajućem sloju raslojavaju vezivno tkivo.[1]

Koaptacija (iz latinskoga *cum* – s, sa i *apto* – lijepiti) znači zaljepljivanje, sljepljivanje ili prianjanje tkiva. Kada se na tkivo primijeni visokofrekventno titranje i pritisak (tlačenje), dolazi do spajanja – lijepljenja kolagena (bjelančevina) na razmjerno niskim temperaturama. Do koagulacije dolazi ako se opisana primjena produlji. Tada se temperatura povisi do najviše 80°C, što je i najviša temperatura koja se može postići primjenom

* **Klinika za kirurgiju KB Split** (doc. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.; dr. sc. Željko Mimica, dr. med.; doc. dr. sc. Nikica Družijanić, dr. med.; Damir Kraljević, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Petričević, dr. med.), **Klinika za kirurgiju KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Arsen Depolo, dr. med.; mr. sc. Harry Grbas, dr. med.), **Klinika za kirurške bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb** (prim. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Z. Perko, Klinika za kirurgiju, KB Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

Primljeno 27. prosinca 2001., prihvaćeno 5. siječnja 2004.



Slika 1. *Oprema i instrumenti za primjenu visokofrekventnotitrajućeg rezača (škarica) u endoskopskoj kirurgiji: a. Generator UltraCision® (Ethicon Endosurgery, Cincinati, SAD); b. Vodič sa spojnicom za generator (*) i dijelom u kojem se nalazi piezoelektrični pretvarač, za spoj s drškom instrumenta (**) (Ethicon Endosurgery, Cincinati, SAD); c. Instrument (škarice) za primjenu visokofrekventnog titranja za rezanje tkiva i zaustavljanje krvarenja u endoskopskoj kirurgiji (desno povećani radni dio) LCS C5 (Ethicon Endosurgery, Cincinati, SAD)*

Figure 1. *Equipment and instruments for the harmonic scalpel usage in the endoscopic surgery: a. UltraCision® generator; b. Connecting cable with generator connector (*) and transducer – hand-peace for the instruments connection (**); c. Instrument (scissors) for the harmonic scalpel endoscopic usage (magnified working part on the right) LCS C5*

ovih uređaja.[1–4] Primjenom visokofrekventne struje razvija se temperatura i do 500°C.[1–4]

Učinak rezanja postiže se primjenom visokofrekventnog titranja na tkivo pod napetošću (rastegnuto) i/ili pod pritiskom s pomoću oštroga noža ili vrha instrumenta.[1]

Opisanom primjenom visokofrekventnog titranja dubina i postranični prodor energije manji su nego u elektrokirurgiji. Izlazna snaga ovog uređaja ugađa se na generatoru, a visokofrekventno titranje radnog dijela instrumenta uključuje se nožnim prekidačem.[1]

Danas postoji veći broj instrumenata za primjenu titrajućeg rezača u endoskopskoj kirurgiji, poput škarica, tupih i oštrih kukica, kuglice, zakrivljenog noža. Najpoznatije i najčešće su rabljene posebno izrađene zakrivljene škarice, promjera 5 mm (slika 1c).

Laparoskopska kolecistektomija metoda je izbora za liječenje simptomatske litijaze žučnog mjehura.[6,7] I laparoskopska apendektomija donosi prednosti minimalno invazivne kirurgije.[6,7]

Benigne trbušne ciste su rijetke. Razlikuju se mezenterijalne, omentalne i retroperitonealne. Posebna su skupina ciste urahusa. Nakon dijagnostičke obrade ultrazvukom i kompjutoriziranom tomografijom, savjetuje se kirurško liječenje zbog mogućih komplikacija: torzije, rupture, infekcije, opstrukcije crijeva i maligne alteracije. Ranije je metoda izbora bila otvorena ekscizija ili fenestracija, dok se u posljednje vrijeme operacije vrše laparoskopskim načinom.[8–26]

Titrajući rezač rabi se u nizu laparoskopskih operacija, poput kolecistektomije,[2–27] kod refluksnog ezofagitisa,[28–30] u operacijama debelog crijeva,[31,32] resekciji želuca[33,34] i jetre,[35] splenektomiji[36] te fenestraciji neparazitarnih cista slezene[21–38] i jetre.[21–39]

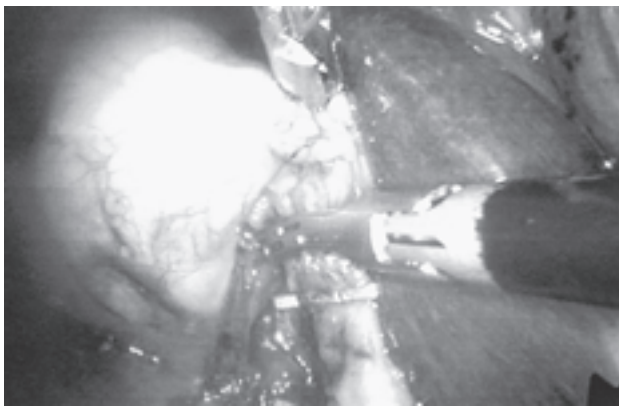
Bolesnici

U razdoblju od listopada 2000. do lipnja 2001. u naše dvije kirurške klinike (Split i Rijeka) operirana su ukupno 103 bolesnika prosječne dobi 50,2 (raspon 15–66) godina. Operirali smo 33 muškarca i 70 žena.

Laparoskopska kolecistektomija obavljena je kod 86 bolesnika zbog kroničnoga kalkuloznog kolecistitisa. Svima je u dijagnostičkoj obradi obavljen ultrazvučni pregled trbuha, a kod sumnje na koledokolitijazu i intravenska biligrafija. Bolesnici kojima intravenskom biligrafijom nije uklonjena sumnja na koledokolitijazu ili je ona potvrđena, upućeni su na endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP). Ako je ovom metodom sumnja na koledokolitijazu uspješno isključena ili verificirana koledokolitijaza uspješno tretirana (ERCP-om s endoskopskom sfinkterotomijom i ekstrakcijom kamenaca ili bez njih), bolesnici su podvrgnuti laparoskopskoj kolecistektomiji. Ostali bolesnici liječeni su otvorenom operacijom i isključeni su iz studije.

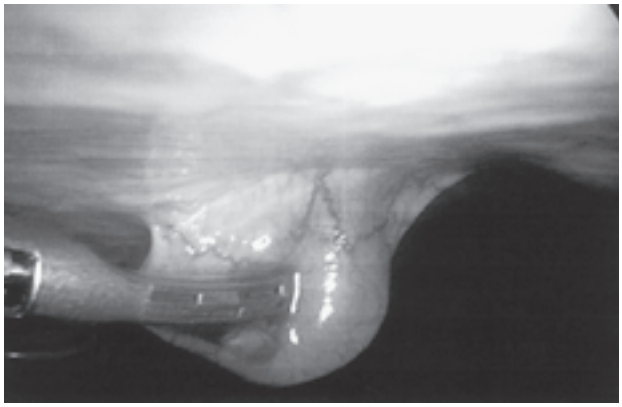
Kod 12 bolesnika izveli smo laparoskopsku apendektomiju, i to 8 zbog akutne, a 4 zbog kronične upale crvuljka. U dijagnostičkoj obradi kronične upale crvuljka svima je učinjena irogografija, a indikacija za operaciju bila je odgovarajuća klinička slika, odnosno neprikazivanje crvuljka irigografijom.

Naposljetku su 4 bolesnika laparoskopski operirana zbog trbušnih cista, koje su dijagnosticirane ultrazvučnim pregle-



Slika 2. *Primjena visokofrekventnotitrajućih škarica pri kolecistektomiji: presijecanje cističnog voda nakon postavljene jedne kvačice na njegov proksimalni dio*

Figure 2. *Ultrasonic scissors usage during laparoscopic cholecystectomy: cystic duct transsection after the clip was applied on the proximal end*



Slika 3. *Primjena visokofrekventnotitrajućih škarica pri fenestraciji trbušne ciste*

Figure 3. *Ultrasonic scissors usage during abdominal cyst fenestration*

Tablica 1. *Podaci o bolesnicima i operacijama*
Table 1. *Patients data*

	Broj bolesnika Number of patients
Muškarci/Males	33
Žene/Females	70
Prosječna dob/Average age 50,2 (raspon/range 15–66) godina/years	
Laparoskopska kolecistektomija Laparoscopic cholecystectomy	86
Laparoskopska apendektomija Laparoscopic appendectomy	12
Laparoskopska fenestracija trbušne ciste Laparoscopic abdominal cysts fenestration	4
Laparoskopska kolecistektomija+fenestracija trbušne ciste Laparoscopic cholecystectomy+laparoscopic abdominal cysts fenestration	1
Ukupno/Total	103

dom trbuha i kompjutoriziranom tomografijom. Dvije su ciste bile mezenterijalne jedna se nalazila iza jetre u desnoj gornjoj lateralnoj stijenci trbuha, a druga u području male krivine želuca. Također smo operirali jednu retroperitonealnu cistu i jednu cistu urahusa (slika 3). Konačno, jedna je bolesnica laparoskopskim načinom kolecistektomirana i odstranjena joj je intraoperacijski slučajno otkrivena mezenterijalna trbušna cista (tablica 1).

Sve opisane operacije izvršene su primjenom uređaja UltraCision® (Ethicon Endosurgery, Cincinnati, SAD) i odgovarajućih instrumenata istog proizvođača.

Laparaskopska kolecistektomija s pomoću visokofrekventnog rezača

Osim opisanog i dobro poznatog načina laparoskopske kolecistektomije[5,6] žučni mjehur može se odstraniti i s pomoću titrajućeg rezača. Pri tome se operacija razlikuje u samo nekoliko detalja. Najčešće se rabe zakrivljene škarice promjera 5 mm, oštra i tupa kukica te zakrivljeni tupi nož.

U početnom dijelu operacije – prepariranju u Calotovu trokutu – najčešće se rabe titrajuće škarice, koje služe kao disektor. Moguće je rabiti i zakrivljeni tupi nož, dok se kukice rjeđe rabe. Prepariranjem se prikažu cistični vod i arterija. S pomoću ovih škarica može se arterija koaptirati i prerezati bez postavljanja kvačica. Ipak, po našem iskustvu, ako je arterija nešto većeg promjera, može se postaviti jedna kvačica na proksimalni kraj. Ako je arterija nešto uža ili je već podijeljena na prednju i stražnju granu, može se cijela arterija (odnosno njezini pojedini ogranci) koaptirati i presjeći titrajućim škaricama. Tada nije potrebno prethodno postavljati kvačice. Svakako, ni u jednom slučaju kvačicu nije potrebno postavljati na distalni kraj arterije, prema žučnome mjehuru.

Na cistični vod savjetuje se postaviti jednu ili dvije kvačice na proksimalni dio. Iznad tako postavljene jedne ili dviju kvačica, vod se može presjeći nakon koaptiranja. Ni ovdje nije potrebno postavljati kvačicu na distalni dio voda, prema žučnome mjehuru (slika 2).

Za odgovarajuću koaptaciju (lijepljenje) arterije i voda potrebno je postaviti izlaznu snagu generatora na oko polovicu vrijednosti. Tek nakon nekog vremena primjene pojača se stisak škarica, jače napne tkivo i/ili uporabi najjača izlazna snaga generatora (pritiskajući drugi nožni pedal). Tako se struktura presijeca, za što je potrebno stanovito iskustvo.

Nakon presijecanja voda i arterije, žučni se mjehur odvaja iz ležišta također s pomoću zakrivljenih škarica, ali i s pomoću kukica i/ili zakrivljenog tupog noža. Pri tome se može iskoristiti još jedan učinak pri primjeni visokofrekventnog rezača: kavitacija ili raslojavanje – odvajanje tkiva u odgovarajućem sloju.

Laparoskopska apendektomija s pomoću visokofrekventnog rezača

Položaj bolesnika, raspored u operacijskoj dvorani i položaj troakara bio je uobičajen.[7–40] Tehnika apendektomije ovim načinom razlikuje se u načinu koaptiranja i rezanja mezoapendiksa. Crvuljak se podigne hvataljkom i prikaže mezoapendiks. Potom se s pomoću zakrivljenih titrajućih škarica promjera 5 mm postupno koaptira i reže mezoapendiks, uključujući i apendikularnu arteriju. Pri tome je uobičajeno izlaznu snagu generatora postaviti na oko polovicu vrijednosti. Nakon određenog vremena primjene pojača se stisak škarica, jače napne tkivo i/ili uporabi najjača izlazna snaga generatora (pritiskajući drugi nožni pedal), čime se mezoapendiks presijeca, slično kao i kod kolecistektomije, odnosno kopatiranja cistične arterije. Dodatno postavljanje kvačica na mezoapendiks nije potrebno. Ostali slijed operacije (postavljanje omča odstranjene crvuljka, ispiranje) jednak je, osim što se s pomoću titrajućeg rezača može prerezati i crvuljak, između prethodno postavljenih omča.

Laparoskopska fenestracija trbušnih cista s pomoću visokofrekventnog rezača

Položaj bolesnika, raspored u operacijskoj dvorani i položaj troakara ovisili su o smjšetaju ciste, i to tako da su laparoskopska oprema i monitor postavljeni u smjeru rada i pogleda operatera. Troakari se postavljaju tako da je omogućena »dvoručna« operacijska tehnika i dobra vidljivost operacijskog polja. Svi su bolesnici operirani s pomoću 3 ili 4 troakara i svima je urađena izdašna fenestracija slobodnoga dijela ciste s pomoću titrajućih škarica (slika 3), koaptacijom i rezanjem stijenke, na opisani način. Preparati su slani na patohistološki pregled tijekom operacije, a nalaz je odgovarao uputnoj dijagnozi.[8]

Rezultati

Operacije i poslijeoperacijski tijek prošli su bez komplikacija. Kod kolecistektomije su učinjene dvije konverzije na otvoreni postupak. Opisanim načinom koaptacije i rezanja tkiva postizana je dobra hemostaza. Za vrijeme operacije i u poslijeoperacijskom tijeku nismo imali krvarenja iz cistične arterije, kao ni curenje žuči iz cističnog voda. Prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 2,8 (raspon 1–5) dana. Od 1 do 12 mjeseci nakon operacije bolesnici su bez simptoma. Bolesnici operirani zbog trbušnih cista imaju i normalan kontrolni ultrazvučni nalaz trbuha.

Rasprava

Oprema i instrumenti za primjenu visokofrekventnog titranja za rezanje tkiva i zaustavljanje krvarenja u usporedbi s visokofrekventnom strujom omogućuju sigurniji i ugodniji rad, koji donosi i određene prednosti.

Tijekom laparoskopskih kolekcistektomija imali smo dvije konverzije, dok je ta učestalost u našim ranijim studijama bila 3,5%.[41] Komplikacija i smrtnih ishoda tijekom i nakon operacija nismo imali. Kod laparoskopske kolecistektomije smrtnost je ispod 0,05%, dok su učestalosti ozljeda žučnih putova od 0,2 do 0,8%, curenja žuči nakon operacije od 0,07 do 0,55%, krvarenja od 0,08 do 0,1% ozljede crijeva od 0,06 do 0,1% i ozljede velikih krvnih žila ispod 0,1%.[6,41–45]

Pri primjeni titrajućeg rezača nema prolaska električne energije kroz tijelo bolesnika. Zbog manje količine energije koja je prenesena tkivu manje je i postranično toplinsko oštećenje, čime se teoretski smanjuje i kirurška ozljeda organizma.[2]

Uporabom visokofrekventnog titranja stvara se i manja tempertura u samom tkivu, čime se ono također manje oštećuje. [2–4] Tako je na animalnom modelu pokazano da je uporabom visokofrekventnog titranja termičko oštećenje kože znatno manje nego pri primjeni visokofrekventne struje (0,05 i 0,35 mm).[45] U drugoj kliničkoj studiji pokazano je da se pri rezanju debelog crijeva primjenom titrajućih škarica ne izaziva oštećenje mišićnog sloja crijeva.[46] Tijekom laparoskopskih operacija primijetili smo manje termičko oštećenje jetre u samoj loži žučnog mjehura, izostanak takvog oštećenja na ostalim dijelovima jetre. Također su i tijekom operacije manje uočljive same promjene tkiva nego pri primjeni visokofrekventne struje. Manje promjene na tkivu mogu se uočiti i pri histološkom pregledu te su uzorci uzeti s pomoću titrajućeg rezača kvalitetniji za patohistološku analizu. [8]

Zbog istodobnog rezanja i hemostaze višenamjenskim instrumentima pojednostavnjuje se operacija i smanjuje potreba za njihovom čestom izmjenom. Također se smanjuje uporaba podveza i kvačica, jer se visokofrekventnim titranjem izaziva denaturacija bjelančevina. Tako stvorenim proteinskim ugruškom mogu se sigurno zatvoriti i presjeći krvne žile tijekom laparoskopske kolecistektomije, kao i krvne žile promjera do 4 mm. [2–4]

Također je poznato da se tijekom uporabe visokofrekventne struje oslobađa dim i spaljene čestice, koji su visokotoksični i potencijalno karcinogeni.[47] Uporabom titrajućeg rezača stvaranje dima je znatno smanjeno. [2]

Međutim, primjenom titrajućeg rezača stvaraju se bioaerosoli, koji su sastavljeni od čestica koje je moguće udahnuti zbog njihove veličine. Tako se tijekom primjene i ovog uređaja savjetuje primjena naprava za lokalno odstranjivanje dima i čestica koji se stvaraju. Time se smanjuje rizik od izloženosti potencijalno zaraznom materijalu.[47,48]

Tijekom uporabe titrajućeg rezača u endoskopskoj kirurgiji malignih bolesti moguće je da se u unutartrbušnom plinu oslobode vitalne maligne stanice. Ovo oslobađanje malignih stanica nije veće u usporedbi s primjenom visokofrekventne struje, unatoč mehaničkom načinu rada titrajućeg rezača.[48,49]

Nakon kratkog vremena navikavanja, sklapanje, rasklapanje i održavanje instrumenata promjera 5 mm lako je i jednsotavno. Stariji instrumenti poput škarica promjera 10 mm bili su nepraktičniji za uporabu, sklapanje i rasklapanje.

S obzirom na relativno kratko vrijeme od njihove kliničke primjene, može se očekivati daljnje usavršavanje i dogradnja instrumenata. Sadašnji instrumenti (škarice) još su uvijek nedovoljno preciznog vrha, osobito zbog plastičnog nevibrirajućeg dijela. Tako je teško zahvatiti sasvim malu količinu tkiva, npr. list peritoneuma. Škaricama se otvara samo jedna strana (ona koja ne vibrira), a pri samome otvaranju nedovoljan je najveći raspon otvorenih čeljusti (škarice premalo »zijevaju«). Također je vrh škarica nedovoljno zavinut, što može otežati prepariranje. S obzirom na to da titra samo jedna strana škarica, za sada postoje samo ravne škarice i one kojima je radni dio zavinut na jednu stranu – lijevo, ako se promatra uzduž instrumenta, dok je titrajući dio škarica donji, što je uobičajeno (slika 1c). Samo otvaranje škarica je nešto kruće, jer je i držak krut i neanatomski oblikovan. Ovim instrumentom katkada se tkivo ne može dovoljno čvrsto prihvatiti, npr. za skidanje čvrstih priraslica ili promjenu položaja jako upaljenog i zadebljanog žučnog mjehura, a što može biti važno za tehniku kolecistektomije s pomoću tri troakara.[50] Za sada nema instrumenata kojima bi kut drška u odnosu na uzdužnu os instrumenta bio povoljniji (trebao bi biti između 90° i 180°, odnosno između pravog kuta i drška koji je u ravnini s radnim dijelom instrumenta). Zakretanje radnog dijela instrumenta s pomoću kotačića na dršku može biti teško i neprecizno. Sam kotačić teško je napipati bez gledanja, a što je osobito lako poboljšati jednostavnim povećanjem kotačića. Instrumenti su jednokratni, što olakšava održavanje i smanjuje rizik od infekcije, ali i poskupljuje operaciju.

Po našem iskustvu i podacima iz literature, laparoskopska kolecistektomija, apendektomija i fenestracija cista trbuha s pomoću visokofrekventno titrajućeg rezača (škarica) sigurne su i uspješne operacije te se mogu preporučiti kao metode izbora, koje donose dobre poslijeoperacijske rezultate i sve prednosti minimalno invazivne kirurgije.

LITERATURA

1. *Perko Z.* Rezanje tkiva i zaustavljanje krvarenja visokofrekventnom strujom i ultrazvukom U: Perko Z, ur. Endoskopska kirurgija – Instrumenti i oprema. Knjigotisak, Split, 2001:131–49.
2. *Sietses C, Eijsbouts QAJ, von Blomberg BME, Cuesta MA*. Ultrasonic energy vs monopolar electrosurgery in laparoscopic cholecystectomy: Influence on the postoperative systemic immune response. Surg Endosc 2001;15:69–71.
3. *Amaral JF.* Ultrasonic dissection. Endosc Surg Allied Technol 1994;2: 181–5.
4. *Amaral JF.* Laparoscopic cholecystectomy in 200 consecutive patients using an ultrasonically activated scalpel. Surg Laparosc Endosc 1995;5: 255–62.
5. *Čala Z, Perko Z*. Laparoskopska oprema i instrumenti. U: Čala Z, ur. Laparoskopska kolecistektomija – Temelji endoskopske kirurgije. GZH, Zagreb 2001:22–49.
6. *Čala Z, Cvitanović B, Štulhofer M, Brajša M*. Nove kirurške tehnike u liječenju kirurških bolesti probavnog sustava. U: Štulhofer M, ur. Kirurgija probavnog sustava. Zagreb: Medicinska naklada, 1999:779–99.
7. *Perko Z*. Usporedba klasične i laparoskopske apendektomije. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet, 1996.
8. *Perko Z, Družijanić N, Kraljević D, Mimica Ž, Juričić J, Baković A, Petričević A*. Liječenje cista trbuha laparoskopskim načinom. Četvrti Alpe – Adrija kongres hepatopankreato-bilijarne kirurgije i medicine i Četvrti kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju. Opatija 2001. Knjiga sažetaka, str. 24.
9. *Polat C, Ozacmak ID, Yucel T, Ozmen V*. Laparoscopic resection of giant mesenteric cyst. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2000;10:337–9.
10. *Shamiyeh A, Rieger R, Schrenk P, Wayand W*. Role of laparoscopic surgery in treatment of mesenteric cysts. Surg Endosc 1999;13:937–9.
11. *Cadeddu JA, Boyle KE, Fabrizio MD, Schulam PG, Kavoussi LR*. Laparoscopic management of urachal cysts in adulthood. J Urol 2000;164: 1526–8.
12. *Felemban A, Tulandi T*. Laparoscopic excision of a mesenteric cyst diagnosed preoperatively as an ovarian cyst. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:429–31.
13. *O'Brien MF, Winter DC, Lee G, Fitzgerald EJ, O'Sullivan GC*. Mesenteric cysts – a series of six cases with a review of the literature. Ir J Med Sci 1999;168:233–6.
14. *Vu JH, Thomas EL, Spencer DD*. Laparoscopic management of mesenteric cyst. Am Surg 1999;65:264–5.
15. *Brentano L, Faccini P, de Castro Oderich GS*. Laparoscopic resection of a mesenteric cyst. Surg Laparosc Endosc 1998;8(5):402–3.
16. *Bosco L, Clerico G, Galetto PV, Jon G*. Laparoscopic approach excision of mesenteric cysts. Minerva Chir 1997;52:1355–8.
17. *Shimura H, Ueda J, Ogawa Y, Ichimiya, H, Tanaka M*. Total excision of mesenteric cysts by laparoscopic surgery: report of two cases. Surg Laparosc Endosc 1997;7:173–6.
18. *Roll S, Azevedo JL, Campos, F, Gorski W, Azevedo O*. Laparoscopic resection of a mesenteric (mesothelial) cyst. Endoscopy 1997;29:59.
19. *Rosado R, Flores B, Medina P, Ramirez D, Silic J*. Laparoscopic resection of a mesenteric cyst: presentation of a new case. J Laparoendosc Surg 1996;6:353–5.
20. *Conlon KC, Dougherty EC, Klimstra DS*. Laparoscopic resection of a giant omental cyst. Surg Endosc 1995;9:1130–2.
21. *Heintz A, Junginger T*. Laparoscopic surgery for hepatic, splenic and mesenteric cysts. Dtsch Med Wochenschr 1995; 120:201–4.
22. *Stone NN, Garden RJ, Weber H*. Laparoscopic excision of a urachal cyst. Urology 1995;45:161–4.
23. *Siegel JF, Winfield HN, Valderrama E, Smith AD*. Laparoscopic excision of urachal cyst. J Urol 1994; 151:1631–3.
24. *Jorion JL*. Laparoscopic removal of urachal cyst. J Urol 1994;151: 1006–7.
25. *Saw EC, Ramachandra S*. Laparoscopic resection of a giant mesenteric cyst. Surg Laparosc Endosc 1994;4:59–61.
26. *Mackenzie DJ, Shapiro SJ, Gordon LA, Ress R.* Laparoscopic excision of a mesenteric cyst. J Laparoendosc Surg 1993;3:295–9.

27. *Power C, Maguire D, McAnena OJ, and Calleary J*. Use of the ultrasonic dissecting scalpel in laparoscopic cholecystectomy. Surg Today 2000; 30:959–62.
28. *Bischof G, Zacherl J, Imhof M, Jakesz R, Fugger R*. Use of the harmonic scalpel (Ultracision) in laparoscopic antireflux surgery. Zentralbl Chir 1999;124(2):163–6.
29. *Kathy S, Hajdu Z, Molnar M, Bagi R*. Use of harmonic scalpel for division of short gastric vessels at laparoscopic Nissen fundoplication. A new method. Acta Chir Hung 1997;36:156–7.
30. *Laycock WS, Trus TL, Hunter JG*. New technology for the division of short gastric vessels during laparoscopic Nissen fundoplication. A prospective randomized trial. Surg Endosc 1996;10:71–3.
31. *Msika S, Deroide G, Kianmanesh R, Iannelli A, Hay JM, Fingerhut A, Flamant Y*. Harmonic scalpel in laparoscopic colorectal surgery. Curr Surg 2001;58:319–22.
32. *Lorenz EP, Konradt J, Ehren G, Ernst F*. Laparoscopic rectum resection with truncal ligation of the inferior mesenteric artery and mesorectal excision. Zentralbl Chir 1998;1234:746–51.
33. *Galloway SW, Yeung EC, Lau JY, Chung SC*. Laparoscopic gastric resection for bleeding metastatic choriocarcinoma. Surg Endosc 2001;15:100.
34. *Cugat E, Hoyuela C, Rodriguez-Santiago JM, Marco C*. Laparoscopic ultrasound guidance for laparoscopic resection of bening gastric tumors. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999;9:63–7.
35. *Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S, Rotman N, Fagniez PL*. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. Am Surg 2000;66:1037–40.
36. *Rothenberg SS*. Laparoscopic splenectomy using the harmonic scalpel. J Laparoendosc Surg 1996;6:S61–3.
37. *Jamshidi M, Chang E, Smaroff G, Mehta J, Ghani A*. Laparoscopic fenestration and modified marsupialization of posttraumatic splenic cysts using a harmonic scalpel. Surg Endosc 2001;15:758.
38. *Bokor L, Hajdu Z, Kathy S, Szegedi Z, Bagi R*. Laparoscopic fenestration of symptomatic solid spleen cyst with harmonic scalpel instrument. Acta Chir Hung 1997;36:39–40.
39. *Kockerling F, Schneider C, Reck T, Scheuerlein H, Hohenberger W*. Laparoscopic fenestration of non-parasitic liver cysts. Zentralbl Chir 1997; 122:1145–9.
40. *Perko Z, Čala Z, Košuta D, Velnić D, Cvitanović B, Rašić Ž*. Usporedba otvorene i laparoskopske apendektomije. Liječ Vjesn 1996;118:291–5.
41. *Čala Z, Velnić D, Cvitanović B, Rašić, Ž, Perko Z*. Laparoscopic cholecystectomy; result after 1000 procedures. Acta Med Croat 1996;50:147–9.
42. *Huang X, Feng, Y, Huang Z*. Complications of laparoscopic cholecystectomy in China: ana analysis of 39,238 cases. Chin Med J 1997;110: 704–6.
43. *De Palma GD, Galloro G, Iuliano G, Puzziello A, Persico A, Persico F, Masone S, Persico G*. Leaks from laparoscopic choplecystectomy. Hepatogastroenterology 2002;49:924–5.
44. *Čala Z, Perko Z, Velnić D*. Usporedba rezultata laparoskopskih kolecistektomija učinjenih na uobičajeni način i onih s manjim brojem troakara. Liječ Vjesn 2000;122:1–5.
45. *Hambley R, Hebda PA, Abell E, Cohen BA, Jegasothy BV*. Wound healing of skin incisions produced by ultrasonically vibrating knife, scalpel, electrosurgery, and carbon dioxide laser. J Dematol Surg Oncol 1988;14: 1213–17.
46. *Maas SM, Hage JJ, Cuesta MA, Bloemena E*. Total laparoscopic ultrasonic disssection: is the colonic anastomosis safe? Surg Laparosc Endosc 1998; 8:404–5.
47. *Hensman C, Baty D, Willes RG, Cuschieri A*. Chemical composition of smoke produced by high-frequency electrosurgery in a closed gaseous environment. Surg Endosc 1998;12:1017–9.
48. *Ott DE, Moss E, Martinez K*. Aerosol exposure from an ultrasonically activated (Harmonic) device. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1998;5: 29–32.
49. *Nduka CC, Poland N, Kennedy M, Dye J, Darzi A*. Does the ultrasonically activated scalper release viable airborne cancer cells? Surg Endosc 1998;12:1031–4.
50. *Čala Z*. Laparoscopic choleystectomy: an original three-trocar technique. World J Surg 1996;20:117–8.

MINIMALNO INVAZIVNA PARATIROIDEKTOMIJA VOĐENA SONDOM

MINIMALLY INVASIVE RADIOGUIDED PARATHYROIDECTOMY

KSENIJA KOVAČIĆ, MIRA MISJAK, VLADIMIR PETRIC, SUNČICA NOVOSEL, ZVONKO KUSIĆ*

Deskriptori: Paratiroidektomija – metode; Kirurški postupci, minimalni, invazivni – metode; Hiperparatiroidizam – scintigrafija, kirurgija; Adenom – scintigrafija, kirurgija; Paratiroidni tumori – scintigrafija, kirurgija

Sažetak. Paratiroidektomija vođena sondom tehnika je koja omogućava izravan pristup na patološki izmijenjenu paratiroidnu žlijezdu koja je znatno aktivnija od okoline. Zahvat je stoga minimalno invazivan i kraći od standardnoga. U Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu već neko vrijeme postoji takva sonda, pa je zahvaljujući dobroj suradnji s Internom i ORL klinikom, 16. travnja 2002. godine izvršena prva takva operacija u Hrvatskoj. Do sada je tom metodom operirano 15 bolesnika. Svi bolesnici imali su dokazani primarni hiperparatiroidizam. Dva sata prije operacije injiciran im je u venu 99m-Tc-SESTA-MIBI (700 MBq). Snimanje je obavljeno 10 i 80 minuta kasnije. Nakon toga bolesnik odlazi u operacijsku dvoranu. U radu iznosimo svoja prva iskustva u primjeni ove metode, kao i zapažanja u vezi s odabirom bolesnika.

Descriptors: Parathyroidectomy – methods; Surgical procedures, minimally invasive – methods; Hyperparathyroidism – radionuclide imaging, surgery; Adenoma – radionuclide imaging, surgery; Parathyroid neoplasms – radionuclide imaging, surgery

Summary. The use of a hand-held gamma probe during the operation allows a direct approach to the parathyroid adenoma, which is more active than the thyroid. This procedure is significantly less morbid and can be performed in shorter time than standard neck exploration. Hand-held gamma probe already existed at the Department of Oncology and Nuclear Medicine. As

* **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ksenija Kovačić, dr. med.; Sunčica Novosel, dr. med.; akademik Zvonko Kusić), **Klinika za unutarnje bolesti, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Mira Misjak, dr. med.), **Klinika za bolesti uha, grla i nosa, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Vladimir Petric, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. K. Kovačić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Primljeno 15. listopada 2003., prihvaćeno 17. rujna 2004.

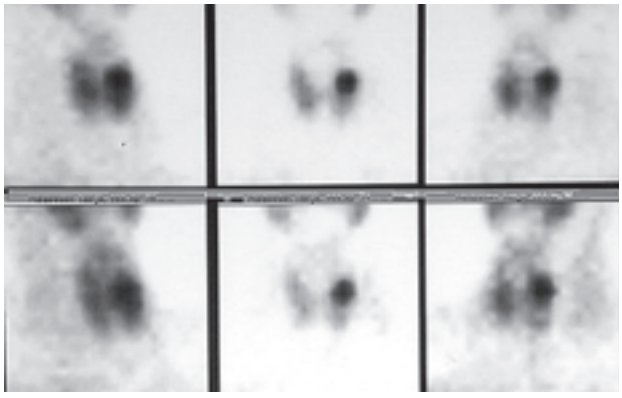
a result of a very good cooperation with Department of Internal medicine and Department of Othorhinolaryngology, for the first time in our country minimally invasive radioguided parathyroidectomy was performed on April 16th, 2002. Until now, 15 patients with primary hyperparathyroidism underwent this type of operation. 700 MBq 99m-Tc-SESTAMIBI was injected two hours before the planned operative procedure. Preoperative scintigraphy was performed 10 and 80 minutes after the administration of radiopharmaceutical.This study deals with our first experience of intra-operative localization of parathyroid adenomas using a hand-held gamma probe, as well as our observations concerning the selection of the patients.

Liječ Vjesn 2004;126:250–253

Zahvaljujući napretku u laboratorijskoj dijagnostici, primarni hiperparatiroidizam (pHPT) otkriva se sve ranije, a adenomi koji se operiraju sve su manji. Uspjeh u liječenju ovisi o točno definiranom položaju jedne ili više povećanih paratiroidnih žlijezda (PŽ) te o njihovu uspješnom odstranjenju.

Prikaz paratiroidnih žlijezda s obzirom na veličinu i smještaj već niz godina predstavlja izazov u nuklearnomedicinskoj dijagnostici. Početkom 80-ih godina u upotrebi je bila dvoizotopna metoda s 201-Tl-kloridom i 99m-Tc-pertehnetatom dajući prihvatljive, ali ne i posve zadovoljavajuće rezultate. Desetak godina kasnije počinje se primjenjivati metoda s jednim radiofarmakom 99m-Tc-SESTAMIBI (Cardiolite tvrtke Du Pont), temeljena na različitoj kinetici radiofarmaka za štitnjaču odnosno tkivo promijenjene paratiroideje.[1–3] To znači da će se aktivitet iz štitnjače »isplaviti« nakon nekog vremena, a zadržati se u adenomu paratiroidne žlijezde, koji na taj način postaje još aktivniji u odnosu na okolinu, pa zato i uočljiviji na scintigramu, odnosno dostupniji detekciji sondom. Zahvaljujući tomu, metoda dosta precizno omogućuje određivanje položaja (tipičnog ili ektopičnog), veličine i broja patološki izmijenjenih paratiroidnih žlijezda. Prema nalazu scintigrama određuje se vrsta zahvata – standardni ili upotreba sonde.[4]

U Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu već neko vrijeme postoji takva sonda, što i nama omogućuje izvođenje minimalno invazivne paratiroidektomije vođene sondom (MIRP – minimally invasive radio guided parathyroidectomy). Zahvaljujući vrlo dobroj suradnji s Internom i ORL klinikom naše Bolnice, prvi takav zahvat u Hrvatskoj učinjen je 16. travnja 2002. godine.



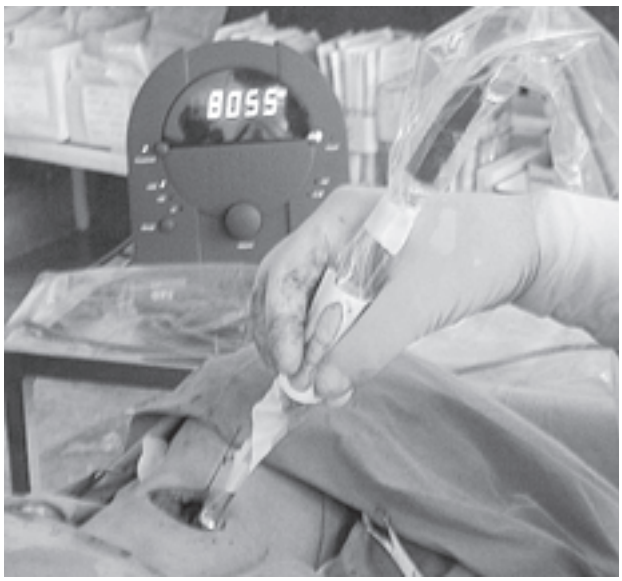
Slika 1a. *Scintigram paratiroidnih žlijezda učinjen preoperativno s 99m-Tc-SESTAMIBI u nekoliko projekcija, 10 min (gornji red) i 80 min (donji red) nakon injiciranja radiofarmaka. Na ranim snimkama vidi se relativno homogen prikaz štitnjače s intenzivnom fokalnom nakupinom u projekciji gornjeg pola lijevog lobusa. Na kasnoj snimci aktivitet iz štitnjače se »isplavio«, tako da je fokalna nakupina sada još uočljivija. Ni na polukosim projekcijama ne može je se odvojiti od štitnjače – suspektan smještaj unutar lobusa*

Figure 1a. *Preoperative 99m-Tc-SESTAMIBI scintigram – multiple views – 10 min (top row) and 80 min (bottom row) after injection of radiopharmaceutical. Uniform thyroid uptake with more intense focal uptake in the left upper lobe on early images. Late images demonstrate »wash out« from the thyroid, but intense focal uptake in the left upper lobe. On the oblique views it couldn't be separated from the thyroid lobe – intrathyroid localization was suspicious*

Materijal i metoda

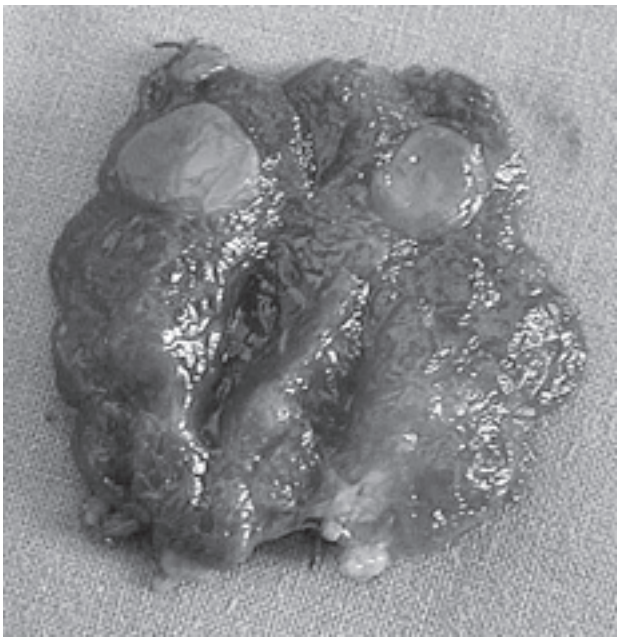
MIRP je do sada učinjen u 15 bolesnika – 12 žena i 3 muškarca u dobi od 34 do 81 godine. Svima je bio dokazan primarni hiperparatiroidizam (pHPT). Trinaest bolesnika operirano je prvi put, jedan drugi, a jedan treći put.

Bolesnicima je dva sata prije predviđenog zahvata injicirano u venu 700 MBq 99m-Tc-SESTAMIBI (Cardiolite). Snimanje je obavljeno gama-kamerom Siemens – Dyacam spojenom na računalo 10 i 80 minuta nakon injiciranja. Upotrijebili smo niskoenergetski kolimator visoke moći rezolucije. Snimani su vrat i prsni koš u AP projekciji te prednjoj polukosoj desnoj i lijevoj projekciji, radi preciznijeg određivanja položaja adenoma (sl. 1a). Naime, ako se adenom na polukosim projekcijama ne »pomiče« s jedne strane vrata na drugu, to znači da je smješten dublje u vratu. Nakon snimanja, aktivitet nad vratom provjerimo i sondom (NAVIGATOR – GPS System), da se orijentiramo o razlici u broju impulsa između okolnog tkiva, štitnjače i adenoma. Nakon toga bolesnik se upućuje u operacijsku salu. Operaciji osim kirurškog tima prisustvuje i liječnik specijalist nuklearne medicine, koji vodi operatera u upotrebi sonde. Sonda je u sterilnoj navlaci tako da se njome može direktno pristupiti u samo operacijsko polje. Vrlo je bitno da se usmjeri okomito na plohu koju mjerimo, a nikako se ne smije usmjeriti prema srcu, s obzirom na to da se radiofarmak nakuplja i u srčanom mišiću. Kada operater nađe i odstrani adenom, prije slanja na hitni PHD izmjere se impulsi nad njim, a zatim ponovno nad vratom (sl. 1b, 1c, 1d). Kada se uvjerimo da je broj impulsa znatno opao, nema više potrebe za daljnjim pretraživanjem vrata i zahvat se može završiti.



Slika 1b. *Intraoperacijska sonda u sterilnoj navlaci na mjestu s najvećim brojem impulsa, a što se registrira na ekranu*

Figure 1b. *Hand-held gamma probe in sterile drape in operation field over the place with the most intense activity – on the screen the number of counts*



Slika 1c. *Odstranjen je lijevi lobus štitnjače, u gornjem polu unutar njega smješten adenom paratiroideje (15 mm u promjeru)*
Figure 1c. *The preparation of the left thyroid lobe with parathyroid adenoma located intrathyroidal (15 mm in diameter)*



Slika 1d. *Pad broja impulsa nakon odstranjenja adenoma*
Figure 1d. *Desrease in number of counts after the removal of the parathyroid adenoma*

Analizirajući scintigrame, odredili smo i tzv. indeks P/T (paratiroideja/štitnjača).[5,2] U omjer smo stavili broj impulsa u prikazanom adenomu PŽ i broj impulsa u štitnjači, i na ranoj i na kasnoj statičkoj snimci, promatrajući promjenu njegove vrijednosti.

Rezultati

Od 15 bolesnika, 12 je na scintigramu imalo jasno solitarno žarište, što je upućivalo na adenom koji je kasnije i histološki potvrđen. Težina izvađenih adenoma kretala se od 0,36 grama do 7,97 grama (prosječno 3 grama). Dimenzije najmanjeg adenoma bile su 1,2 × 0,6 × 0,6 cm, a najvećeg 4,5 × 4,0 × 0,8 cm. U deset bolesnika smještaj im je bio tipičan, dok su se u dva bolesnika nalazili unutar lobusa štitnjače.

U jedne bolesnice scintigrafski nalaz bio je negativan, ali smo unatoč tomu zahvat započeli sondom, nadajući se da ćemo možda u direktnom pristupu moći izdiferencirati mjesta pojačanog aktiviteta. Kako nisu izmjerena mjesta koja bi odskakala po broju impulsa od štitnjače, odnosno okoline, zahvat je nastavljen i završen standardnom kirurškom metodom. PHD je pokazao da se radilo o hiperplaziji svih paratiroidnih žlijezda.

U dva bolesnika na scintigramu je nađeno nekoliko žarišta patološkog nakupljanja radiofarmaka; zahvat je započet sondom, ali je izmjerena aktivnost bila nepouzdana, s obzirom na to da je prošlo više od tri sata od injiciranja radiofarmaka, a to je vrijeme kada se razlika u aktivitetu između paratiroideje i štitnjače ponovno smanjuje, pa sonda više nije pouzdana. Stoga je u ovih bolesnika zahvat završen standardnom tehnikom. Jedan od njih imao je tri hiperplastične PŽ prikazane i na scintigramu. Drugi je bolesnik na scintigramu patološko nakupljanje radiofarmaka imao na dva mjesta – distalnije i lateralno od donjeg pola desnog lobusa štitnjače i uz donji pol lijevog lobusa štitnjače. Odstranjen je samo ovaj drugi čvor, za koji je PHD pokazao da se radi o adenomu Hürthleovih stanica, dakle lažno pozitivnom scintigramu. Čvor smješten distalnije i lateralno od donjeg pola desnog lobusa u ovom aktu nije odstranjen. P/T indeks za oba čvora pokazivao je porast vrijednosti – za izvađeni sa 1,22 na 1,27 (2%), a za drugi smješten atipično s 0,59 na 0,70 (8%).

Inače vrijednosti indeksa na ranoj snimci kretale su se od 0,92 do 2,23, a na kasnoj od 1,06 do 2,20. U 12 bolesnika zabilježen je porast vrijednosti indeksa na kasnoj snimci u odnosu na ranu, dok je u dva zabilježen pad.

Rasprava

Uspjeh u liječenju bolesnika s primarnim hiperparatiroidizmom ovisi o točno definiranom položaju jedne ili više povećanih paratiroidnih žlijezda (PŽ) te njihovu uspješnom odstranjenju. To nije čudno kada se zna da tipičan položaj svih četiriju žlijezda postoji u 80–90% slučajeva, jedna manje može biti u 3–5% slučajeva, više od 4 mogu postojati u 10%–12%.[1,3]

Sve do početka devedesetih godina prihvatljive rezultate u prikazu PŽ-a davala je dvoizotopna metoda uz uporabu 201-Tl-klorid i 99m-Tc-pertehnetata. Od 1989. u upotrebi je jednoizotopna metoda s 99mTc-SESTAMIBI temeljena na različitoj kinetici radiofarmaka za štitnjaču i PŽ.[1–3]

To znači da se aktivitet iz štitnjače nakon nekog vremena isplavi, a ostaje u patološki promijenjenoj PŽ. Valja naglasiti patološki izmijenjenoj PŽ stoga što se pokazalo da obično povećanje, bez hiperfunkcije, SESTAMIBI »ne vidi«.[4,6] Radiofarmak nakupljaju metabolički aktivne stanice i deponiraju ga unutar mitohondrija, a u skladu s produkcijom adenozintrifosfata. Najveći omjer mitohondrija po stanici nađen je u oksifilnim stanicama. Smatra se da se SESTAMIBI koncentrira unutar stanice zahvaljujući aktivnom transportu i pasivnoj difuziji, procesu koji je olakšan negativnim transmembranskim potencijalom koji je prisutan u metabolički hiperaktivnim stanicama. Dodatni mehanizam je i intramitohondrijska sekvestracija. Paratiroidni adenomi stvaraju paratiroidni hormon i zato postaju radioaktivni. Normalne PŽ zbog povišenog kalcija u serumu postaju metabolički inaktivne pa i ne nakupljaju radiofarmak.[1,4,6,7]

99m-Tc-SESTAMIBI ima poluživot oko 6,5 sati, a iz adenoma »izlazi« unutar 3 sata nakon injiciranja. Nakon toga vremena obično se više ne može pouzdano registrirati razlika u aktivitetu u odnosu na štitnjaču, jer se postiže tzv. drugi inter-

val ekvivalencije. Vrlo rijetko postoji i raniji »izlazak« radiofarmaka, tako da na kasnoj snimci imamo lažno negativan nalaz.[4] Smatra se da se to može dogoditi u hiperplaziji. Da bismo to izbjegli, kasnu statičku snimku napravimo između 80. i 90. minute nakon injiciranja. Isto tako treba napomenuti da se većina tumora PŽ prikaže već i na ranom scintigramu – u 10–15 minuta nakon injiciranja.[8] To nam omogućuje da odredimo i rani P/T indeks i usporedimo ga s kasnim.

Sporiji »izlaz« radiofarmaka iz štitnjače može biti razlogom lažno pozitivnog nalaza na kasnoj snimci, a to je najčešće slučaj sa čvorovima u štitnjači, folikularnom adenomu, folikularnom karcinomu, Hürthleovu adenomu/karcinomu.[1,9] U tom slučaju postoji porast vrijednosti P/T indeksa kao što je bio i slučaj u našem lažno pozitivnom nalazu. Mi smo imali premalen broj slučajeva da bismo mogli izvoditi detaljnije zaključke, ali ipak smatramo da je porast vrijednosti P/T indeksa češće nađen u slučaju tumora PŽ. Iako bi pad vrijednosti indeksa govorio u prilog čvora u štitnjači, ne smije se zaboraviti ni činjenica da u pojedinim tumorima PŽ postoji ubrzano ispiranje radiofarmaka. Neki autori navode da u takvim adenomima nisu nađene oksifilne stanice. Dok je prikaz adenoma na scintigramu gotovo pravilo, za hiperplastične PŽ rezultati su različiti. U hiperplaziji žlijezde su u pravilu manje od adenoma, pa se može dogoditi da ih scintigram »ne vidi«. To se međutim ponajprije odnosi na primarnu hiperplaziju. U sekundarnoj hiperplaziji one su veće pa ih je i lakše prikazati. Karcinomi PŽ i metastaze u limfne čvorove također nakupljaju radiofarmak, pa se smatra da bi upotreba intraoperacijske sonde mogla pomoći u pronalaženju metastaza u limfnim čvorovima bilo prilikom već prvog ili pri ponavljanim zahvatima.[1,5,10]

Scintigrafija s 99m-Tc-SESTAMIBI pokazala se boljom od svih dosadašnjih metoda nuklearnomedicinskog prikaza patološki izmijenjenih PŽ. Metoda je jednostavna, pouzdana, neinvazivna i zato bi trebala svakako biti dio rutine u njihovoj lokalizaciji. Za razliku od UZ ili CT, koji prikažu samo masu u odnosu na druge okolne strukture, scintigram će dati podatke o njezinoj metaboličkoj aktivnosti. On će nadalje utjecati i na izbor zahvata – sondom ili standarni.[10–12]

Operacija upotrebom intraoperacijske sonde može se izvesti na dva načina. Jedan je da se dva sata prije zahvata bolesniku injicira radiofarmak, napravi se scintigram u dva vremena u već ranije navedene tri projekcije radi točne lokalizacije. Bolesnik nakon toga odlazi u operacijsku salu gdje se sondom u sterilnoj navlaci direktno pristupi u polje operacije, nađe mjesto najvećeg aktiviteta, a nakon odstranjenja tvorbe ponovno se provjeri aktivnost na vratu. Ako je došlo do pada aktivnosti, zahvat se završava bez daljnjeg pretraživanja vrata.

Druga je mogućnost da se scintigram uopće ne radi, već se radiofarmak injicira praktički tijekom uvođenja bolesnika u anesteziju, a neki prakticiraju i dodatno injiciranje za vrijeme samog zahvata. Aktivitet se izmjeri sondom nad četiri kvadranta u području vrata i u gornjem medijastinumu, te se počinje zahvatom iznad mjesta najveće aktivnosti.[8]

Mi se koristimo prvim načinom jer smatramo da ima prednosti: prema nalazu scintigrama odmah se određuje da li će se zahvat izvoditi sondom ili standardno; u slučaju solitarnog fokusa ide se na zahvat sondom, a zahvaljujući scintigramu, operater direktno pristupa na mjesto gdje se nalazi tumor. Time je postignut cilj zahvata sondom – direktan pristup i najmanje moguće trajanje, a što je posebice važno za bolesnike koji spadaju u ugroženu skupinu kada je u pitanju anestezija. Takav pristup smatramo da ima i prednosti pred ovim drugim osobito u slučajevima opetovanih zahvata, a pogotovo kada je položaj patološki izmijenjene PŽ ektopičan.

Zaključak

Minimalno invazivna paratiroidektomija vođena sondom metoda je koja traje znatno kraće od klasične eksploracije vrata, manje je invazivna pa je i oporavak bolesnika brži, a smanjuje i mogućnost ponavljanja zahvata. Neki autori idu tako daleko da cijeli zahvat izvode u lokalnoj anesteziji. Ovo je osobito važno za one bolesnike za koje anestezija predstavlja rizik.

Svi naši bolesnici operirani su u općoj anesteziji, a što se tiče odabira bolesnika smatramo da se treba pridržavati nekih pravila.

U svih bolesnika kojima je dokazan primarni HPT scintigrafiju paratiroidnih žlijezda treba napraviti neposredno prije operacije, jer će nalaz scintigrama odrediti vrstu zahvata.

Ako scintigram pokaže jasan solitarni fokus aktivnosti, bilo da je smješten tipično ili ektopično, treba se odlučiti za zahvat uz upotrebu sonde.

Ako nema jasnog solitarnog fokusa pojačanog nakupljanja radiofarmaka, izvrši se standardna paratiroidektomija.

Ako je bolesnik već ranije, iz bilo kojeg razloga operirao vrat ili se radi o bolesnicima s recidivirajućim ili perzistirajućim HPT-om, a zbog mogućnosti visokog postotka ektopije odnosno postojanja priraslica od prethodnog zahvata, scintigrafiju PŽ svakako treba učiniti, jer mogućnost zahvata sondom operateru će znatno olakšati i ubrzati posao.

Kirurški zahvat treba planirati tako da se izvede unutar 3 sata nakon injiciranja radiofarmaka, jer je u to vrijeme najveća razlika u aktivitetu između adenoma, štitnjače i okoline.

Ako na scintigramu postoji više žarišta patološkog nakupljanja radiofarmaka, treba se odlučiti za standardni zahvat, osim ako neko od njih nije smješteno ektopično.

LITERATURA

1. *Mc Biles M, Lambert AT, Cote MG, Ilim SY*. Sestamibi Parathyroid Imaging. Sem Nucl Med 1995;3:221–34.
2. *Staudenherz A, Telfeyan D, Steiner E, Niederle B, Leizha T, Kletter K*. Scintigraphic Pitfalls in Giant Parathyroid Glands. J Nucl Med 1995;36: 467–69.
3. *Geatti O*. Parathyroid Scintigraphy. Q J Nucl Med 1999;43:207–16.
4. *Costello D, Norman J*. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. Surg Oncol Clin N Am 1999;3:555–64.
5. *Ishibashi M, Nishida H, Hiromatshu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N*. Comparison of Technetium-99m-MIBI, Technetium-99m-Tetrofosmin, Ultrasound and MRI for Localization of Abnormal Parathyroid Glands. J Nucl Med 1998;39:320–24.
6. *Piga M, Bilasco P, Sattal L i sur*. Double-Phase Parathyroid Technetium-99m-MIBI Scintigraphy to Identify Functional Autonomy in Secondary Hyperparathyroidism. J Nucl Med 1996;37:565–69.
7. *Bernard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G*. Rapid Washout of Technetium-99m-MIBI from a large Parathyroid Adenoma. J Nucl Med 1995;36:241–43.
8. *Bonjer HJ, Bruining HA, Pols HAP i sur*. Intraoperative nuclear guidance in benign hyperparathyroidism and parathyroid cancer. Eur J Nucl Med 1997;24:246–51.
9. *Hindie E, deLaabriolle-Vaylet C, Melliere D i sur*. Parathyroid gland radionuclide scanning – methods and indications. Joint Bone Spine 2002; 69:28–36.
10. *Berna L, Caixas A, Piera J i sur*. Technetium-99m-Methoxyisobutylisonitrile in Localization of Ectopic Parathyroid Adenoma. J Nucl Med 1996;37:631–33.
11. *Pijpers R, van Loon B-JP, Roos JC, Hoekstra OS*. Technetium-99m-Sestamibi/Thallium-201 Mismatch of Thyroid and Parathyroid Adenoma in Chronic Renal Failure. J Nucl Med 1995;36:826–28.
12. *Jeanguillaume C, Urena P, Hindie C i sur*. Secondary Hyperparathyroidism: Detection with I-123-Tc-99m-Sestamibi Subtraction Scintigraphy versus US. Radiology 1998;207:207–13.

Pregledi
Reviews

LIJEČENJE I PREVENCIJA VIRUSNOG HEPATITISA

TREATMENT AND PREVENTION OF VIRAL HEPATITIS

DRAGAN PALMOVIĆ*

Deskriptori: Virusni hepatitis, humani – farmakoterapija, prevencija; Hepatitis B, kronični – farmakoterapija, prevencija; Hepatitis C, kronični – farmakoterapija, prevencija; Protuvirusni lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. Samo bolesnici s kroničnom HBV-infekcijom i virusnom replikacijom, visokim vrijednostima ALT-a i histološkom aktivnošću kandidati su za terapiju interferonom. Zapaža se bolji učinak pegiliranog u odnosu na rekombinantni interferon osobito kod bolesnika teških za liječenje (ciroza). Liječenje lamivudinom dobro je podnošljivo i učinkovito u vezi sa smanjivanjem replikacije HBV-a, normalizacijom ALT-a i poboljšanjem histološkog nalaza. Pojava YMDD-mutacija HBV-a tijekom liječenja uzrokuje virološko i biokemijsko pogoršanje, no može doći do većeg porasta ALT-a i čak jetrene dekompenzacije. Adefovir dipivoksil dovodi do značajnog kliničkog i protuvirusnog učinka kod kroničnog hepatitisa B (HBeAG-pozitivnog i negativnog) te kod bolesnika s lamivudin-rezistentnim HBV-om, kao i kod bolesnika prije i nakon transplantacije jetre s održanom ili insuficijentnom funkcijom jetre. Sadašnje liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom uspješno je kod oko polovice neliječenih bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Rani virološki odgovor nakon tri mjeseca liječenja može predvidjeti ishod pa se liječenje može prekinuti kod bolesnika kod kojih nije došlo do nestanka viremije odnosno njezina pada za 2-log jedinice ili više. HCV-infekcija se ponovno javlja u većine bolesnika nakon transplantacije jetre. Kombinacija interferon i ribavirina može pomoći, no ograničena je čestom pojavom težih nuspojava u ranom posttransplantacijskom periodu.

Descriptors: Hepatitis, viral, human – drug therapy, prevention and control; Hepatitis B, chronic – drug therapy, prevention and control; Hepatitis C, chronic – drug therapy, prevention and control; Antiviral agents – therapeutic use

Summary. Only HBV chronically infected patients with ongoing viral replication, high levels of ALT and histological aggressiveness are considered candidates for interferon therapy. The superiority of pegylated interferon over recombinant interferon is remarkable especially in »hard to treat« patients (cirrhosis). Lamivudine therapy is safe and effective in terms of HBV suppression, ALT normalization and improvemet in histology. The emergence of YMDD mutations of HBV during therapy is not only associated with viral and biochemical breakthroug, but hepatitis flared and even hepatic decompensation may also develop. Adefovir dipivoxil demonstrates significant clinical and antiviral benefits in chronic hepatitis B (HBeAg positive and negative), patients with lamivudine-resistant HBV, and pre-as well as post-liver transplantation patients with compensated and decompensated liver function. Current therapy with pegylated interferons and ribavirin is effective in around one-half of previously untreated patients with chronic hepatitis C. Early virological response three months after the beginning of therapy can be used to predict treatment outcome, and therapy can be stopped in those patients who did not become viral undetectable or whose viral level did not decrease by 2-log units or greater. Most patients with HCV infection will develop recurrence after liver transplantation. Combination therapy with interferon and ribavirin are encouraging but limited by the high rate of side effects in the early posttransplat period.

Liječ Vjesn 2004;126:254–260

Prošlo je gotovo 20 godina od objavljivanja članka u Liječničkom vjesniku o liječenju i prevenciji virusnog hepatitisa.[1] Virusni hepatitis (VH) ostao je zbog učestalosti, trajanja nesposobnosti za uobičajene aktivnosti, komplikacija u tijeku i nakon akutne bolesti te medicinskih i ekonomskih problema u dijagnostici, terapiji velik javnozdravstveni problem u svijetu i u nas.[2,3]

Hepatitis A (HA) endemska je bolest s periodičkim javljanjem epidemija unutar endemskih zona.[4] Posljednih desetak godina postoji izrazit pad broja hospitaliziranih bolesnika s ikteričnim oblikom bolesti u Hrvatskoj. Učestalost HA međutim pokazuje valovito kretanje u dužem razdoblju pa je prerano za zaključak da je problem HA kod nas riješen. Hepatitis A virus (HAV) sada je klasificiran kao hepatovirus, a na svjetskoj razini izvješćuje se o 1,4 milijuna klinički manifestnog HA na godinu, no prava incidencija je vjerojatno i do 10 puta veća (neprepoznati slučajevi žutice). HA je 1000 puta češći od kolere i 100 puta češći od trbušnog tifusa. Smrtnost zbog mogućeg razvoja najtežeg, fulminantnog oblika bolesti prelazi 2% kod starijih od 40 godina života. HA kod osoba s nekom drugom prethodnom bolešću jetre (kronični hepatitis ili ciroza jetre povezani s HBV ili HCV-infekcijom, alkoholna bolest jetre itd.) može također značajno povećati mortalitet.[5,6]

Hepatitis B virusna (HBV) infekcija jedan je od najvažnijih uzroka smrtnosti od zaraznih boelsti, osobito u endemskim zonama (Azija, Afrika, Južna i Srednja Amerika). Oko 2 milijarde ljudi ili trećina svjetske populacije ima imunodijagnostičke dokaze završene ili akutne HBV-infekcije. Oko 400 milijuna ljudi kronično nosi HBV, a gotovo 25% od njih umrijeti će zbog postupnog razvoja ciroze i (ili) raka jetre.[7,8] U srednje razvijenim zemljama (Hrvatska) seksualni put prijenosa HBV-infekcije (1–2% kroničnih nosilaca HBV-a) te parenteralna ekspozicija (imunosuprimirane osobe, narkomani, slučajni incidenti poput uboda iglom) predstavljaju najvažnije oblike ekspozicije.[9] S HBV-infekcijom povezana insuficijencija jetre (de-

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«** (prof. dr. sc. Dragan Palmović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Palmović, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb

Primljeno 21. srpnja 2003., prihvaćeno 17. rujna 2004.

kompenzirana ciroza) i hepatocelularni karcinom uzrokuju oko 1.000.000 smrtnih slučajeva na godinu u svijetu. Hepatocelularni karcinom jedan je od najčešćih malignih tumora širom svijeta, a HBV je odgovoran za barem 75% slučajeva. Računa se da se svake godine dijagnosticira oko 50 milijuna novih slučajeva HBV-infekcije među kojima do 5% odraslih i do 90% male djece ostaju kronično inficirani. Do 10% svih transplantacija jetre izvodi se zbog ciroze i karcinoma jetre povezanih s kroničnom HBV-infekcijom.[10,11]

Oko 200 milijuna ljudi širom svijeta kronično je inficirano *hepatitis C virusom (HCV)*. Značajan postotak tih ljudi ima kronični hepatitis C (KH-C). Bitno se smanjio rizik od prijenosa HCV-infekcije putem transfuzija krvi i njezinih derivata nakon uvođenja testiranja davalaca prije desetak godina. U porastu je prijenos intravenskom upotrebom droge, dok je nepromijenjen ostao rizik nezaštićenih spolnih odnosa s većim brojem partnera, profesionalnih i rijetkih perinatalnih ekspozicija, nozokomijalnih i ijatrogenih infekcija (osobito na hemodijalizi), te »nezdravog« tetoviranja, bušenja ušiju i drugih dijelova tijela i akupunkture.[12,13]

Posebno treba naglasiti da je prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije krajem 2002. godine velik postotak primoinfekcija HCV-infekcije u visoko razvijenom svijestu (SAD) ima tendenciju opadanja, ali njezina prevalencija širom svijeta iznosi od 1 do 5% populacije, što ovu infekciju čini najčešćom krvlju prenosivom infekcijom. Budući da tek treba dijagnosticirati mnoge osobe s kroničnim hepatitisom C, očekuje se barem četverostruki porast broja odraslih bolesnika do 2015. godine. Ciroza i karcinom jetre već sada su najčešći razlog transplantacije jetre.[14,15]

HCV je mali RNK-virus ubrojen u porodicu Flavivirusa, klasificiran kao samostalni član hepacivirusa. Pod imunološkim i terapijskim pritiskom brzo se razvijaju refraktorne mutante, što je razlog visokog prijelaza u kroničnost (više od 50%) nakon primoinfekcije. Genotip 1b je najčešći, ali kao genotipovi 1a i 4 i najteži za liječenje.[16]

Hepatitis E virus (HEV) jest RNK virus koji uzrokuje samo akutni oblik bolesti, prenosi se fekalno-oralnim putem, u većini slučajeva kontaminiranom vodom za piće. Javlja se u tropskom i suptropskom području Azije, Afrike i Srednje Amerike, a za razliku od drugih virusnih hepatitisa uzrokuje visoku smrtnost trudnica, osobito u trećem tromjesečju trudnoće. U Europi i Sjevernoj Americi dokazani su slučajevi bolesti kod putnika u endemska područja.[17]

Hepatitis G virus (HGV), otkriven 1994. g., *humani parvovirus B19* (1319), *TT virusi (TTV)* visoke genetske heterogenosti, prvi otkriven 1997. g. i blizak SEN virus (varijante SENV-D i SENV-H i još najmanje šest genotipova), prvi otkriven 2000. g., svi iz seruma bolesnika s posttransfuzijskim hepatitisima često se mogu dokazati u serumu zdravih ljudi te onih s raznim drugim bolestima, a ne samo bolestima jetre. Njihova uloga u humanoj patologiji nije razjašnjena, napose mogu li sami po sebi uzrokovati bolest jetre samo kod imunokompromitiranih osoba ili kod imunokompetentnih ljudi ili nisu humani patogeni *sui generis*.[18,19]

Oko 15% svih akutnih i kroničnih hepatitisa te više od 30% najtežih, fulminantnih oblika akutnog hepatitisa, koji imaju karakteristike virusnog hepatitisa ne može se povezati s poznatim hepatotropnim virusima (HAV, HBV, HCV, HDV i HEV). Uzročnik(ci) se zasad označuju »non-A, non-E«, a ovi bolesnici poseban su problem što se tiče specifičnog liječenja i prevencije.[20]

Liječenje virusnog hepatitisa

U liječenju svih oblika HA (anikterični, ikterični, težak i fulminantni oblik) ne primjenjuje se specifična antivirusna terapija. Kod ikteričnih i teških oblika zbog jače mučnine i povraćanja primjenjuju se infuzije 10%-tne glukoze. Kod rijetkih težih oblika HA s jako izraženom kolestazom dobar efekt postiže se kratkotrajnim primjenom sve nižih doza kortikosteroida.[5] Kod najtežih i najrjeđih, fulminantnih oblika HA, transplantacija jetre znatno smanjuje inače visoku smrtnost, osobito ako se primijeni prije razvoja dublje kome, odnosno prije razvoja značajne hipoproteinemije kao posljedice teške insuficijencije jetre dužeg trajanja. U slučaju nedostupnosti zahvata provode se mjere intenzivne skrbi (održavanje respiracije, diureze, cirkulacije) uz posebne mjere za smanjivanje edema mozga, suzbijanje krvarenja i hipoglikemije.[21]

Liječenje akutnog hepatitisa B (AH-B)

Liječenje AH-B uglavnom je simptomatsko. Ipak kod bolesnika s visokim vrijednostima ALT-a i pozitivnim nalazom HBV-DNK 8 tjedana od početka bolesti rana terapija interferonom α (IFN-α = citokin s antivirusnim i imunostimulatornim osobinama) može se spriječiti put u kronicitet kod 75% slučajeva.[22]

Primjena pegiliranog interferona kod bolesnika »teških« za liječenje (visoka razina HBV-DNK, niske patološke vrijednosti ALT-a u serumu te genotip HBV-a C) još se ispituje.[23] Kod fulminantnog oblika akutnog HB-a interferon je kontraindiciran, a transplantacija jetre jedina je spasonosna terapija.[24]

Kod teških i protrahiranih oblika AH-B kod imunokompetentnih, kao i kod imunosuprimiranih bolesnika primjena lamivudina od značajne je koristi. Prihvaćena metoda profilakse rekurencije HBV-infekcije nakon transplantacije jetre jest kombinirana primjena lamivudina i hepatitis B imunoglobulina (HBIG). Ispituje se koliko treba trajati ova skupa terapija, odnosno kad je moguć prijelaz na monoterapiju lamivudinom ili aktivnu imunizaciju.[25]

Za ekstrahepatalne manifestacije uključujući periarteritis nodosa opasan za život interferon je od koristi, a lamivudinom se postižu još bolji rezultati.[26]

Liječenje kroničnog hepatitisa B (KH-B)

Sada dostupne monoterapije (interferon, lamivudin) imaju ograničenu dugotrajnu efikasnost. Kod HBeAg-pozitivnog KH-B *IFN-α* (5 MU na dan ili 10 MU tri puta na tjedan tijekom 16 tjedana) dovodi do nestanka HBeAg u 30–50% bolesnika (prema 5–10% neliječenih). Anti-Hbe-serokonverzija često je udružena s normalizacijom vrijednosti ALT-a i nestankom HBV DNK iz seruma (manje osjetljivim PCR-testovima).[27] Kod tih bolesnika mali je rizik od HBV-reaktivacije uz poboljšanje simptoma i preživljavanja te patohistoloških lezija jetre i rizika od razvoja karcinoma jetre. Čak kod 5–10% ovih bolesnika može nakon nekoliko godina nestati HBsAg iz seruma uz negativan nalaz HBV-DNK u serumu (vrlo osjetljivim testovima). Ipak ovomu povoljnom ishodu obično prethodi i značajan porast vrijednosti ALT-a (anti-HBe-serokonverzija odražava imunološko odstranjenje inficiranih hepatocita) pa može doći do žestokog pogoršanja predležeće kronične bolesti jetre. Ponekad u uznapredovalim slučajevima može doći i do dekompenzacije jetre (encefalopatija, ascites, krvarenja iz probavnog trakta itd.).[28]

Lamivudin (3TC analog deoksicitidina) u dozi od 100 mg na dan snizuje replikaciju HBV-a, normalizira vrijednosti ALT-a poboljšava patohistološki nalaz jetre. Nakon jednogodišnjeg liječenja nestanak HBV DNK iz seruma postiže se kod više od 80%, normalizacija ALT-a kod 40–70%, a liječenjem pa nakon pet godina može doseći 40%, no duže liječenje povećava rizik od razvoja mutanta HBV-a rezistentnih na lijek (karakteristična zamjena aminokiselina na YMDD-motivu RNK-ovisne DNK-polimeraze). Ove mutante pojavljuju se 6–9 mjeseci

nakon početka liječenja, a njihova incidencija raste kao više nego povoljan odgovor na liječenje produženjem liječenja. Tijekom tri do pet godina liječenja lamivudinim bolesnici s YMDD-mutacijama (60%) zadržavaju niže vrijednosti HBV DNK i ALT-a u serumu od onih prije početka liječenja, a nastavlja se i postizanje HBeAg-serokonverzije. Ipak kod većine ovih bolesnika dolazi kratkotrajno do znatnog porasta vrijednosti ALT-a (»flares«) i viremije, ponekad i bilirubina, pa čak i jetrene dekompenzacije. Ova pogoršanja čine se težim od onih koja se zapažaju tijekom prirodnog razvoja KH-B uzrokovanog divljim tipom HBV-a. Iako ta pogoršanja mogu biti praćena »čišćenjem« HbeAg i (ili) HBV DNK iz seruma i (ili) »imunočišćenjem« mutanta, može rezultirati selekcija novih i različitih mutanta HBV-a s novim pogoršanjima.[29,30] Zapaženo je čak i pogoršanje patohistološkog nalaza jetre nakon pojave YMDD-mutanta. Replicirajuće mutante HBV-a mogu prerasti sporije rastući divlji HBV, što može rezultirati ne samo izbjegavanjem selektivnog djelovanja lijeka nego i imunosnog učinka domaćina. Prijenos lamivudin-rezistentnih mutanta HBV-a na druge ljude može s vremenom postati važan javnozdravstveni problem u kontekstu sadašnjih imunizacijskih programa globalne kontrole HBV-infekcije u svijetu. Treba naglasiti da se biokemijska pogoršanja i ponovna pojava viremije (relapsi) mogu razviti i nakon prekida terapije lamivudinom čak i kod onih koji su dobro reagirali u tijeku liječenja. Lamivudin praktički ne uzrokuje teže nuspojave, a može se davati i djeci iznad godinu dana života te trudnicama.[13]

Kombinirano liječenje standardnim interferonom i lamivudinom ispitivano je u randomiziranim i nerandomiziranim istraživanjima, no rezultati su nedovoljno uvjerljivi. Jednako tako istraživanja kratkotrajnom primjenom kortikosteroida prije liječenja standardnim interferonom ili lamivudinom nisu potvrdila veću efikasnost takvog načina liječenja.[32]

Adefovir dipivoksil (nukleotidni analog adenozin monofosfata u dozi od 10 mg na dan) dovodi do značajnog kliničkog, biokemijskog (normalizacija ALT-a) i antivirusnog (supresija replikacije, HBeAg-serokonverzija) efekta kod HBeAg-pozitivnog KH-B s održanom funkcijom jetre, kao i kod bolesnika s lamivudin-rezistentnim HBV-om. Dobro se podnosi uz vrlo nizak postotak razvoja rezistencije (ispod 3%) i nakon davanja tijekom dvije i više godina.[33]

Blaga nefrotoksičnost te visoka cijena (nije registriran u Hrvatskoj), kao i umjeren porast ALT-a nakon prekida liječenja ograničavajući su faktori. Kontrolna kombinirana protuvirsna istraživanja su potrebna da se procijeni da li se radi o optimalnom tipu liječenja. To vrijedi i za pokušaje kombiniranja ovog lijeka s lamivudinom ili interferonom.[34]

Novi antivirusni lijekovi: Entecavir (0,05–1 mg na dan), karbociklički analog 2-deoksigvanozina, ima moćan antivirusni efekt prema divljem tipu HBV-a, a efektivan je i u liječenju lamivudin-rezistentnog HBV-a, ne uzrokuje teže nuspojave i zasad nije zapažena rezistencija HBV-a na lijek.[35]

Evaluiran je u I/II fazi kliničkih ispitivanja, a u tijeku su multicentrična istraživanja III. faze u odnosu na efikasnost, neštetnost i rezistenciju.[35]

Emtricitabin (FTC 25–300 mg na dan), analog citozin nukleotida, dobro se podnosi, ali je zamijećen razvoj rezistencije HBV-a. U tijeku je III. faza randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja, no čini se da ovaj lijek koji protuvirusno djeluje i na HIV, neće imati veću ulogu u liječenju KH-B.[36]

Klevudin (L-FMAU 10–200 mg na dan), analog pirimidina, pokazao je *in vivo* aktivnost protiv replikacije HBV-a, a ima i dug poluživot pa ga treba rjeđe primjenjivati.

U tijeku je II. faza kliničkih pokusa efikasnosti ovog lijeka u odnosu na kombinaciju klevudina i emtricitabina, dok se III. faza planira.[37]

β-L-nukleozidi (timidin LdT 25–800 mg na dan, deoksicitidin-LdC, deoksiadenozin-LdA) pokazuju *in vitro* moćnu, selektivnu i specifičnu aktivnost rema Hepadnavirusima. Nemaju učinka na lamivudin-rezistentan HBV: Na pokusnim životinjama ne pokazuju značajnu staničnu ili mitohondrijsku toksičnost. Tijekom I/II. faze kliničkih ispitivanja potvrđen je značajan pad razine HBV DNK u serumu nakon četiri i 24 tjedna primjene. U tijeku su III. faze ispitivanja optimalnih doza, njihove kombinacije i kombinacije s drugim protuvirusnim lijekovima.[38]

ACH, nukleozidni analog s antivirusnim efektom prema HIV-u i HBV-u, čini se da ima jači efekt od lamivudina prema divljem tipu HBV-a in vitro, ali slabije djeluje na lamivudin-rezistentan HBV. Tijekom I/II. faze kliničkih istraživanja uočeno je da efikasno suprimira serumsku razinu HBV DNK. Očekuju se rezultati III. faze ispitivanja.[39]

Tenofovir (TDF), aciklički nukleotid, inhibitor reverzne transkriptaze vrlo blizak adefoviru u dozi od 300 mg na dan ima protuvirusni učinak prema HIV-u, a *in vitro* je pokazao djelovanje prema dviljem tipu HBV-a i lamivudin-rezistentnom HBV-u. U kliničkim pokusima dokazana je virusna supresija uz normalizaciju aminotransferaza te ponekad HbeAG-serokonverzija. Nefrotoksičnost je možda manja nego kod primjene adefovira, no zasad je premalen broj ispitivanja primjene dulje od 24 tjedna. Čini se da tenofovir treba sačuvati za bolesnika s KH-B i HIV-bolešću, osobito kod lamivudin-rezistentnog HBV-a.[40]

Monoterapija imunomodulatorima nedostatna je za liječenje KH-B, iako njihova stimulacija T i B-staničnog odgovora na antigene HBV-a može uzrokovati virusno čišćenje putem lize inficiranih hepatocita ili smanjenjem transkripcijom i translacijom HBV-a upravljanom citokinima.[41]

Liječenje HBe Ag-negativnog /anti-HBe-pozitivnog kroničnog HB-a koji prevalira u našem području treba zaustaviti ili znanto smanjiti virusnu replikaciju te time napredovanje nekroinflamacije i fibroze jetre. Genotipovi HBV-a B, D, E i dio genotipova C i F zbog određenih mutacija, koje uzrokuju inhibiciju sinteze proteina HBeAg razlogom su da je KH-B HBe-Ag-negativan, anti-HBe-pozitivan proširen u južnoj Europi i Aziji, gdje do 80% bolesnika ima ovaj oblik bolesti.[42]

Monoterapija standardnim *interferonom* često se primjenjuje, ali s još slabijim efektom nego kod bolesnika s KH-B HBe-Ag-pozitivnim. Kompletan virološki i biokemijski odgovor pokazuje svega 10–15% bolesnika liječenih četiri do šest mjeseci (obično s 9–10 MU IFN-α), odnosno 22–30% liječenih 12–24 mjeseca (s 5 MU IFN-α). Među dobrim reaktorima čak 50–77% gubi HBsAg u kasnijim godinama uz anti-HBs-serokoverziju. Većina njih imala je nisku viremiju (<400 kopija/ml) prije liječenja. Neliječeni bolesnici bez obzira na brojne vremenski ograničene remisije vrlo rijetko razrješuju svoju jetrenu bolest.[42]

Lamivudin tijekom 12 mjeseci postiže virološki i biokemijski odgovor u početku kod čak 70–90% liječenih, no prekidom terapije kod većine dolazi do relapsa bolesti. Produžena primjena dovodi do razvoja rezistencije HBV-a na lamivudin kod čak dvije trećine bolesnika nakon tri godine liječenja. U takvim se slučajevima ponovno javlja viremija, a potom i biokemijska aktivnost hepatitisa. Tijek ove rakurirajuće bolesti obično je blag, no ako se radi o bolesnicima s cirozom jetre, može doći i do teže dekompenzacije, tako da je zasad neodređena uloga lamivudina kod KII-B s cirozom jetre.[43–45] Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre kratkotrajna primjena lamivudina može imati povoljan učinak, no u slučaju biokemijskog i virološkog relapsa zbog razvoja rezistencije na lamivudin ili zbog reaktivacije originalnog HBV-a može biti nužna hitna transplantacija jetre.[46] Naravno, cilj terapije tih bolesnika je pokušaj smirivanja aktivnosti bolesti a time i

potrebe za transplantacijom jetre, kao i pokušaj smanjivanja rizika od reinfekcije transplantata HBV-om ako se pokaže potreba za transplantacijom.

Profilaksa HBV-rekurencije nakon transplantacije jetre učinjene zbog ciroze jetre povezane s HBV-om provodi se vrlo uspješno kombinacijom hepatitis B-imunoglobulina (HBIG) i lamivudina. Liječenje hepatitisa B u transplantiranoj jetri lamivudinom ima dobar efekt. Razvoj mutanta HBV-a rezistentnih na lamivudin nešto je brži nego kod netransplantiranih, ali rijetko uzrokuje teži relaps (progresivno oštećenje transplantata) vjerojatno zbog trajnog uzimanja imunosupresivnih lijekova. U takvim slučajevima dobro djeluje adefovir dipovoksil čak i ako je došlo do razvoja fibrozirajućega kolestatskog hepatitisa i progresivnog oštećenja transplantata.[44,47]

Adefovir dipovoksil vrlo učinkovito supromira biokemijsku aktivnost i HBV-replikaciju te čak poboljšava patohistološki nalaz jetre tijekom prvih 48 tjedana kod bolesnika s KH-B, anti-HBe+. Ipak zasad nije poznato da li takav učinak ostaje nakon višegodišnje primjene, jer nakon 48 tjedana primjene slijedi značajan postotak relapsa. Ovaj lijek vrlo dobro djeluje i kod sojeva HBV-a rezistentnih na lamivudin, kao i kod bolesnika s dekompenziranim cirozom jetre.[44,47]

Mnogi novi protuvirusni lijekovi i napose imunomodulatori nisu zasad pokazali trajni učinak nakon prekida liječenja KH-B, anti HBe+.[45,48] U slučajevima rezistencije na lamivudin primjenjuje se uspješno adefovir dipovoksil, uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, no dolazi u obzir i kombinacija lamivudina i adefovir dipivoksila.[47] Famciklovir i ganciklovir nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Entecavir, emtricitabin, klevudin i umjetni nukleozidi (LdT, LdC i LdA) ispituju se.[48] Dramatična promjena u epidemiologiji *hepatitis D virusne (HDV)* infekcije uglavnom zbog cijepljenja protiv hepatitisa B u civiliziranom svijetu dovela je do značajnog pada broja novih i svježih oblika hepatitisa D pa sad u Euorpi i SAD-u dominiraju bolesnici s cirozom jetre (Child A, B i C). Među njima oni s dekompenziranom cirozom zahtijevaju transplantaciju jetre (5% svih transplantacija jetre u Europi posljednjih desetak godina), jer primjena interferona ne koristi.[49]

Liječenje akutnog hepatitisa C (AH-C)

S obzirom na znatno viši postotak samoizlječenja (i više od 50%) nego se prije smatralo, liječenje interferonom vjerojatno bi trebalo započeti samo kod bolesnika koji su još viremični (HCV RNK u serumu pozitivni) oko tri mjeseca od početka bolesti, a trebalo bi trajati barem šest mjeseci. Ako se radi o genotipu HCV-a 1b i nema efekta monoterapije, trebalo bi dodati ribavirin.

Rezultati s pegiliranim interferonom još nisu poznati.[50] Treba li uopće liječiti asimptomatske akutne HCV-infekcije te treba li liječiti inficirane genotipovima HCV-a 2 i 3 zasad je upitno.[51]

Liječenje kroničnog hepatitisa C (KH-C)

Interferoni započinju i reguliraju različite odgovore, bilo direktno ili stimulirajući indukciju drugih proteina. Sposobnost interferona da uspostave »protuvirusno« stanje njihova je osobita temeljna odlika prijeko potrebna za preživljavanje viših vertebrata. Interferoni napadaju različite viruse u svakoj fazi njihova replikacijskog ciklusa od ulaska, transkripcijskog početka translacije i sazrijevanja. HCV-infekcija vrlo često perzistira usprkos dokazu multispecifičnog humoralnog i celularnog imunosnog odgovora upravljenog prema strukturnim i nestrukturnim proteinima HCV-a. Povoljan učinak umjetnog interferona α u liječenju KH-C opisan je već 1986. g.

Nova klasifikacija kroničnih hepatitisa bazirana je na etiologiji (virusni, autoimuni, lijekovima izazvan, kriptogeni), no uzima u obzir histološki stupanj aktivnosti bolesti i stadij evolucije u smislu fibroze i poremetnja arhitekture (ciroza), što se opisuje verbalno i numerički. Knodell je uveo brojčano izražavanje patoloških promjena u jetri 1981. g. pod nazivom: Indeks histološke aktivnosti (HAI score). U tom su sustavu zbrajane nekroinflamatorne i fibrozne promjene. Kasniji sustav (Isakov, francuske grupe METAVIR) brojčano označuju periportalni ili periseptalni »interface« hepatitis (»piece-mela« nekroze) od 0 do 4, konfluentne nekroze od 0 do 6, fokalne litičke nekroze, apoptotičke promjene i fokalne upalne promjene od 0 do 4 te portalnu inflamaciju od 0 do 4. Također se brojčano izražava stadij bolesti (fibroza), promjena arhitekture, ciroza) u iznosu od 0 do 6. Cilj liječenja KH-C je prevencija razvoja progresivne bolesti jetre eradikacijom HCV-infekcije. Trajnim virološkim odgovorom (SVR) smatra se negativan nalaz HCV RNK u serumu (osjetljivost testa barem 50 IU/ml) šest mjeseci nakon prekida liječenja. Uz SVR ide u pravilu normalizacija vrijednosti ALT-a u serumu, popravljanje nekroinflamatornih i fibrotičkih promjena u jetri te poboljšanje kvalitete života. Mnogi od ovih parametara ostaju trajni kod gotovo 95% bolesnika tijekom 5–12 godina. U tijeku su ispitivanja je li SVR povezan s dužim preživljavanjem bolesnika s KH-C.[52]

Prediktori povoljnog odgovora na liječenje su genotip HCVa 2 ili 3, niska razina HCV RNK u serumu (ispod 3,5 milijuna kopija/ml), odsutnost »bridging« fibroze il ciroze u bioptatu jetre, dob ispod 40 godina, ženski spol i manja tjelesna težina.

Prediktori povoljnog odgovora u tijeku liječenja su rani virološki odgovor (negativan nalaz ili pad razine IICV-RNK u serumu za barem 2 $\log_{10}$ jedinica) i potpuna suradnja bolesnika.[53]

Bolesnike s normalnim vrijednostima ALT-a serumu te one s patohistološki blagom bolešću /bez fibroze s blagim nekroinflamatornim promjenama) treba periodički kontrolirati prije eventualne primjene antivirusne terapije.[54]

Intravenska primjena droge i kontinuirano uzimanje alkohola uz psihičke bolesti, epilepsiju te razne teže benigne i maligne kronične bolesti (srca, pluća, bubrega, štitnjače, gušterače itd.) predstavljaju kontraindikaciju za liječenje interferonom, a anemija (hemoglobin ispod 11 g/dl), hemoglobinopatije, ishemička bolest srca, trudnoća, kronična renalna insuficijencija (kreatininski klirens ispod 50 ml/min), cerebrovaskularne bolesti, odbijanje kontracepcije kontraindikacije su za primjenu ribavirina.[54]

Na tablici 1. prikazani su rezultati nekih oblika liječenja najvećih serija bolesnika s KH-C. Monoterapija *interferonom* (3 MU tri puta na tjedan tijekom 48 tjedana) donosi SVR kod oko 20% bolesnika bez obzira na genotip (genotip 1 jedva

Tablica 1. *Kompletan odgovor prethodno neliječenih bolesnika u odnosu na genotip HCV-a i oblik terapije*

Table 1. *Complete response of previously untreated patients in relation to HCV genotype and therapeutic mode*

Lijek (doza) Drug (dose)	Trajanje liječenja Duration of treatment	SVR genotip 1 SVR genotype	SVR genotip 2, 3 SVR genotype 2, 3
IFN 3MU	48 tjedana weeks	5%	30%
IFN 3MU Ribavirin 1000–1200 μg na dan daily	48 tjedana weeks	30%	60%
Peg IFN 180 μg na tjedan weekly	48 tjedana weeks	15%	60%
Peg IFN 180 μg na tjedan/weekly Ribavirin 1000–1200 μg na dan/daily	48 tjedana weeks	50%	75%

iznad 5%), genotipovi 2, 3 do 30%), a kombinirana terapija *interferonom* i *ribavirinom* (800–1200 na dan prema tjelesnoj težini) kod oko 40% bolesnika. Kombinirana terapija donosi SVR oko 30% za bolesnike s genotipom HCV-a 1, a oko 60% za genotipove 2 i 3. Kod bolesnika s genotipom 2 i 3 dovoljno trajanje kombinirane terapije je 6 mjeseci, a za genotip 1 i 4 HCV-a je 12 mjeseci. Kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina donosi SVR kod oko 50% bolesnika s genotipom 1 nakon 12 mjeseci primjene, a oko 75% kod genotipa 2 i 3 nakon samo 6 mjeseci liječenja. Kod genotipa 2 i 3 dovoljna je niža dnevna doza ribavirina (800 mg).[55–60]

Uobičajene lakše nuspojave interferonske terapije jesu glavobolja, febrilitet i mialgije (»influenzalike syndrom«), koje se pojavljuju 6–8 sati nakon injekcije kod više od polovice bolesnika i obično prestaju nakon prve 3–5 injekcija. Ponekad zahtijevaju primjenu aspirina. Lokalne reakcije na mjestu primjene, koje su češće kod upotrebe pegiliranog interferona jedanput na tjedan ne zahtijevaju promjenu doze. Kronične nuspojave interferonske terapije su glavobolja, umor, razdražljivost, depresija i smetnje koncentracije. Kod 1–2% bolesnika javljaju se teške nuspojave uglavnom u obliku pogoršanja prethodnih psihičkih bolesti te vaskulitisi razne lokalizacije (smetnje vida, sluha itd.), što nerijetko zahtijevaju prekid liječenja. Primjena ribavirina može prouzročiti reverzibilnu intravaskularnu hemolitičku anemiju ovisnu o dozi kod 10% liječenih, a redukcija doze i promjena eritroproteina dolaze u obzir u liječenju.[52]

Kod bolesnika s KH-C, kod kojih je došlo do relapsa bolesti nakon prekida liječenja monoterapijom ili kombiniranom terapijom (IFN-α + ribavirin) može se pokušati kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina. Ista kombinacija može se pokušati i kod bolesnika kod kojih u tijeku prvotnog liječenja nije došlo do SVR-a (»non-responders«).[61]

Zasad najbolja prevencija razvoja teških komplikacije KH-C (ciroza jetre, karcinom jetre) jest redukcija progresije fibroze. S obzirom na to da se SVR kombiniranim liječenjem pegiliranim interferonom i ribavirinom postiže kod oko 60% svih bolesnika s KH-C, ostaje ipak oko 40% onih kod kojih fibroza jetre može napredovati, osobito kod osoba muškog spola, alkoholičara, koinficiranih HIV-om ili HBV-om, starijih od 40 godina te s dužim trajanjem bolesti. Kod takvih bolesnika dolazi u obzir primjena produžene (supresivne) monoterapije s IFN-α ili pegiliranim interferonom u nižim dozama u dužem razdoblju.[62]

Bolesnici s kompenziranom cirozom jetre povezanom s kroničnom IICV-infekcijom mogu biti podvrgnuti antivirusnom liječenju kao i bolesnici s KH-C, no moraju biti pažljivo monitorirani da se na vrijeme zamijeti eventualno pogoršanje bolesti.

Kod nestabilne ili dekompenzirane ciroze jetre povezane s HCV-om ne dolazi u obzir primjena interferona, već trasnplantacija jetre.[63]

Liječenje hepatitisa C u transplantatu jetre monoterapijom interferonom (uz opasnost od odbacivanja) ili ribavirinom nije uspješno, dok njihova kombinacija daje SVR kod oko 25% liječenih. Apsolutnu potrebu liječenja imaju bolesnici s razvojem fibrozirajućega kolestatskog hepatitisa te oni s brzo napredujućom fibrozom (biopsija transplantata svakih godinu dana). Za ostale bolesnike s ponovnim javljanjem HCV-infekcije u transplantatu zasad je nejasno kada, koliko dugo i kojim dozama treba započeti liječenje.[64]

Specifična prevencija virusnog hepatitisa

Ljudski imunoglobulin s potrebnom razinom anti-HAV-protutijela štiti oko 6 mjeseci od stjecanja HAV-infekcije. Inaktivirano cjepivo (Iiavrix Vaqta, Epaxal) u dvije doze s razmakom od 6 do 12 mjeseci štiti barem 20 godina od stjecanja HAV-infekcije kod gotovo 100% cijepljenih, bez štetnih nuspojava.

U slučaju potrebe postizanja brze zaštite može se cjepivo primijeniti istodobno s imunoglobulinom, naravno ne na istome cijepnome mjestu zbog interferencije, no razina aktivnih protutijela tada je niža.[65] Cjepiva protiv HBV-infekcije primjenjuju se kod ljudi od 1981. g. U početku se rabilo cjepivo dobiveno iz »poola« plazme kroničnih nosilaca HBV-a (homoseksualci u SAD-u i Francuskoj), a potom od 1987. g. cjepivo dobiveno rekombinantnim tehnikama zbog straha primaoca plazminog cjepiva od eventualnog stjecanja HIV-infekcije. Cjepivo je praktički neštetno, vrlo imunogeno, a jedina kontraindikacija za cijepljenje je akutna febrilna bolest. U zonama visoke prevalencije HBV-infekcije (Afrika, Azija, Južna i Srednja Amerika) najbolja bi strategija bila cijepljenje dojenčadi. Nažalost teoretski moguća eradikacija HBV-infekcije zbog velikog broja poroda u tim područjima izvan bilo kakvog nadzora (oko 500.000 na godinu!) zasad nije moguća. Drugi su problem kronični nosioci HBV-a (oko 400,000.000 ljudi) koji su povremeno infektivni za najbližu okolinu.

Cijepljenje dojenčadi hepatitisa B uvelo je dosad više od 150 zemalja u svijetu.[66] Kod nas se provodi cijepljenje svih 12-godišnjaka u školama i osoba iz rizičnih skupina. Takva strategija cijepljenja prije generativne dobi (jer seksualni je prijenos glavni način stjecanja HBV-infekcije u zonama srednje i niske prevelencije u koje spada i Hrvatska) zadovoljava, jer kod nas u dobi do 12 godina ima vrlo malo HBV-infekcija izuzev kod imunokompromitirane djece (hemoblastoze, maligni tumori), no njih kao i ostale osobe visokog rizika od stjecanja HBV-infekcije ionako treba cijepiti izvan redovitog programa.

Tri doze cjepiva (ENGERIX) po shemi 0, 1, 6 mjeseci stvaraju mjerljivu zaštitu (protutijela anti-HBS u serumu) kod više od 96% imunokompetentnih primalaca. Kod imunosuprimiranih osoba (bolesnici na hemodijalizi, djeca ispod godinu dana, bolesnici s drugim težim bolestima itd.) dodaje se još jedna doza cjepiva (0, 1, 2, 6).

Cjepivo štiti dulje od 15 godina one kod kojih je došlo do stvaranja protutijela bez obzira na postignut titar, jer zaštiti od HBV-infekcije sudjeluje i stanični imunitet potaknut cjepivom.[67] Hepatitis B imunoglobulin (IIBIG = visoka razina protutijela antiIBs) primjenjuje se samo kod novorođenčadi HBV-viremičnih majki odmah nakon rođenja uz istodobnu primjenu cjepiva u drugi gluteus. Naša zagrebačka škola dokazala je da njegova primjena u ostalim slučajevima ekspozicije HBV-u nije potrebna, već je dovoljno odmah započeti cijepljenje po shemi 0, 1, 2, 6.[68]

Prevencija rekurencije HBV-infekcije nakon transplantacije jetre zbog »end-stage« HBV-pozitivne bolesti jetre uspješno se provodi kombinacijom lamivudina HBIG.[47,48]

Cjepivo protiv hepatitisa B naravno štiti od stjecanja HDV-infekcije.

Klasičan pristup razvoju cjepiva, odnosno živ oslabljen ili potpuno inaktiviran virus, još nije moguć za HCV jer ne postoji sustav kulture stanica za produkciju virusnih djelića. Zbog toga se pokušava višestrukom primjenom rekombinantnih proteina ovojnice HCV-a (E1, E2) i DNK-cjepivima koja mogu izazvati humoralni i celularni imunosni odgovor sintezom virusnih antigena *in vivo*. Zbog heterogenosni HCV-a (šest genotipiva i niz podtipova) te njegove sposobnosti perzistencije u domaćinu, možda je realan cilj budućeg cjepiva prevencija kronične infekcije.[69]

Cjepivo protiv HE sadržava rekombinantne proteine ovojnice (56 kDa) i primjenjuje se u dvije ili tri doze svakih 6 mjeseci ili Hev-djeliće (HEV-VLPs) za preroralnu primjenu.[70]

LITERATURA

1. *Palmović D*. Liječenje i prevencija virusnog hepatitisa. Liječ Vjesn 1986; 10:8:95–100.
2. *Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ i sur*. The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults. Hepatology 2000;31:469–73.
3. *Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT i sur*. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. J Infect Dis 2002; 185:713–9.
4. *Palmović D*. Hepatitis A – rezultati obrade 3.111 hospitaliziranih bolesnika. Liječ Vjesn 1989;111:194–7.
5. *Gordon SC, Reddy KR, Schiff L i sur*. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to hepatitis A. Ann Intern Med 1984;101:635–8.
6. *Sjogren MH*. Preventing acute liver disease in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998;27:887–8.
7. *Perrillo RP*. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologic mediated liver disease. Gastroenterology 2001;120:1009–20.
8. *Befeler AS, Di Bisceglie AM*. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. Gastroenterology 2002;122:1609–19.
9. *Palmović D, Crnjaković-Palmović J*. Vaccination against hepatitis B. Results of the analysis of 2,000 population members in Croatia. Eur J Epidemiol 1994;10:541–7.
10. *Alter MJ*. Epidemiology of hepatitis B in Europe and Worldwide. U. EASL International Consensus Conference on hepatitis B, Geneva, Switzerland September 2002; str. 75–81.
11. *Kane MA*. Status of hepatitis B immunization programmes in 1998. Vaccine 1998;16:S104–S108.
12. *Seeff LB*. Natural history of hepatitis. C. U: Buti M. Esteban R, ur. Viral Hepatitis. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 117–22.
13. *Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH*. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000; 132:296–305.
14. *Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Olsen V*. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a-20 year multicenter study. Hepatology 2000;32:91–6.
15. *Persico M, Persico E, Suozzo R i sur*. Natural history of hepatitis C virus carriers with peristently normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2000;118:760–4.
16. *Sandres K, Dubois M, Pasquier C, Puel J, Izopet J*. Determination of HCV genotype using two antibody assays and genome typing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:666–9.
17. *Khuroo MS, Kamili S*. Aethiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatittis in pregnancy. J Viral Hep 2003;10:61–9.
18. *Vanhems P, Voirin N, Trepo C i sur*. The risk of hospital-acquired GB virus C infection: a pilot case-control study. J Hosp 2003;53:72–5.
19. *He ZP, Zhuang H, Wang XH i sur*. Retrospective analysis of non-A-E hepatitis: possible role of hepatitis B and C virus infection. J Med Virol 2003;69:59–65.
20. *Bowden S*. New hepatitis viruses: contenders and pretenders. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:124–31.
21. *Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ i sur*. The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997. Hepatology 2000;31:469–73.
22. *Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagel JH*. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. Gastroenterology 2001;120:1828–53.
23. *Madrey WC*. Hepatitis B: an important public health issue. J Med Virol 2000;61:362–6.
24. *Liaw YF*. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implications in anti-hepatitis B virus therapy. J Gastoenterol Hepatol 2003; 18:246–52.
25. *Villamil FG*. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. J Hepatol 2003; 39:466–74.
26. *Trepo C, Guillevin L*. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. J Autoimun 2001;16:269–74.
27. *Perrillo RP, Lai CL; Liaw YF i sur*. Predictors of HbeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. Hepatology 2002;36:186–94.
28. *Perrillo RP, Tamburro C, Regenstein F i sur*. Low-dose, titrable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. Gastroenterlogy 1995;109:908–16.
29. *Van der Eijk AA, Niesters, HG, Pas SD, de Man RA*. Persistence of YMDD variants after withdrawal of lamivudine. J Hepatol 1002;36:304–5.
30. *Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM*. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. Hepatology 1999;30:562–72.
31. *Pas SD, de Man RA, Fries E, Osterhaus AD, Niesters HG*. The dynamics of mutations in the YMDD motrif of the hepatitis B virus polymerase gene during and after lamivudine treatment. J Clin Virol 2002;25:63–71.
32. *Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J i sur*. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. Gut 2000;46:562–8.
33. *Marcellin P, Chang TT, Lim SG i sur*. Adenfovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:808–16.
34. *Dusheiko G*. Adefovir dipiuvoxil for the treatment fo HbeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. J Hepatol 2003;39:S116–S123.
35. *Lai CL Rosmawati M, Lao J i sur*. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. Gastroenterology 2002;123:18312–8.
36. *Gish R, Leung NW, Chang TT i sur*. Antiviral activity, safety and incidence of resistence in chronically infected hepatitis B patiets (CHB) given once daily emtricitabine for 2 years. Hepatology 2002;36:372A.
37. *Peek SF, Cote PJ, Jacob JR i sur*. Antiviral activity of clevudine (L-FMAU, (1-(2-fluore-5-methyl-β, L-arabino furanosyl) uracil) against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (Marmota monax). Hepatology 2001;33:254–66.
38. *Bryant M, Bridges, E, Placidi L i sur*. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 229–35.
39. *Afadl N, O'Brien C, Oshana S, Dunkle L*. Potent anti-HBV activity of ACH-1126, 443 correlated with 14-day pharmacokinetics and safety: predictions for activity against YMDD mutant strains (abstract). Hepatology 2002;36:372A.
40. *Núñez M, Perez-Olmeda M, Diaz B, Rios P, Gonzales-Lahoz J, Soriano V*. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. AIDS 2002;16: 2352–4.
41. *Lok ASF*. New treatment of chronic hepatitis B. U: Buti M, Esteban R, ur. Viral Hepatitis. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 59–66.
42. *Bonino F, Brunetto MR*. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-Hbe positive hepatitis B. an overview. J Hepatol 2003;39(Suppl. 1): S160–S163.
43. *Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ*. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. Hepatology 2002; 36:219–26.
44. *Perrillo RP, Schiff E, Yoshida E i sur*. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistent hepatitis B mutants. Hepatology 2000;32: 129–34.
45. *Hadziyannis SJ*. Approach to treatment of HBeAg-negative (anti-e positive chronic hepatitis B. U: Buti M, Esteban R, ur. Viral Hepatitis. Barcelona: Accion medica; 2003; str. 73–81.
46. *Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B i sur*. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. Hepatology 2000;31:207–10.
47. *Mutimer D, Feraz-Meto BH, Harrison R i sur*. Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treamtnet with adefovir. Gut 2001;49:860–3.
48. *Tillman HL, Trautwein C, Bock T i sur*. Mutational pattern of hepatitis B virus on sequential therapy with famciclovir and lamivudine in patients with hepatitis B virus reinfection occuring under HBIg immunoglubulin after liver transplantation. Hepatology 1999;30:244–56.
49. *Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS*. Hepatitis D virus genotypes in intravenous drug users in Taiean: decreasing prevalence and lack of correlation with hepatitis B virus genotypes. J Clin Microbiol 2002;40:3047–9.
50. *Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H i sur*. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 2001;345:1452–7.
51. *Hofer H, Watking-Riedel T, Janata O i sur*. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. Hepatology 2003;37:60–4.
52. *McHutchison JG, Patel K*. Approach to treatment of chronic hepatitis C. U: Buti M, Esteban R, ur. Viral Hepatitis. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 153–9.
53. *Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z*. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. Hepatology 2002; 35:1002–9.
54. *Strader DB*. Understudied populations with hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S226–S236.
55. *Fried MW, Shiffman ML; Reddy KR i sur*. Peginterferon alfa-2A plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347: 975–82.
56. *Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC i sur*. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon-alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358: 958–65.
57. *Hethcotge EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE i sur*. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly Peginterferon cc2a (PEG (40K)IFN2a) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. N Engl J Med 2000;343:1683–80.
58. *Zeuzek S, Feinman SV, Rasenack J i sur*. Peginterferon alpha2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000;343:1666–72.
59. *Poynard T, McHutchison J, Manns M i sur*. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;122:1303–13.
60. *Lindsay KL, Tepo O, Heintges T i sur*. A randomised double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001;34:395–403.

61. *Shiffman ML*. Retreatment of HCV nonresponders with peginterferon and ribavirin: results from the lead-in phase of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-c) trial. Hepatology 2002;36: S128–S134.
62. *Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ*. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. J Viral Hep 2002;9:114–22.
63. *Crippin JS, Mc Cashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR*. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver tranplantation. Liver Transpl 2002; 8:350–8.
64. *Lavezzo B, Franchello A, Smedile A i sur*. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: Efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alpha 2b with ribavirin. J Hepatol 2002;37:247–52.
65. *Rajan E, Shattock AG, Fielding JF*. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. Am J Gastroenterol 2000;95:223–6.
66. *Ni Y-H, Chang M-H, Huang L-M i sur*. Hepatitis B virus infection in childred and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vacciantion. Ann Intern Med 2001;135:796–800.
67. *Coates T, Wilson R, Patrick G i sur*. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. Clin Therap 2001; 23:392–403.
68. *Vodopija I, Ljubičić M, Baklaić Ž i sur*. Post-exposure prophylaxis for hepatitis B. Lancet 1989;11:1161–2.
69. *Lechmann M, Liang TJ*. Vaccine development for hepatitis C. Semin Liver Dis 2000;20:211–26.
70. *Niikura M, Takamura S, Kim G i sur*. Chimeric recombinant hepatitis E virus-like particles as an oral vaccine vehicle presenting foreign epitopes. Virology 2002;293:273–80.

JEDNOSTAVNE BUBREŽNE CISTE

SIMPLE RENAL CYSTS

SILVIO ALTARAC*

Deskriptori: Bubrežne ciste – klasifikacija, dijagnostika, liječenje

Sažetak. Uz raširenu uporabu neinvazivnih dijagnostičkih metoda, kao što su ultrazvuk i kompjutorizirana tomografija trbuha, čest je slučajni nalaz bubrežnih cista. Jednostavne bubrežne ciste različite veličine otkrivaju se u gotovo trećine bolesnika starijih od 50 godina. Jasno je utvrđena njihova povećana učestalost sa starenjem. Dvije trećine jednostavnih bubrežnih cista promjera su do 2 cm. Prosječnoj bubrežnoj cisti treba otprilike 10 godina da dosegne veličinu od 2 cm. Jednostavne bubrežne ciste (obično su I. kategorija podjele prema Bosniaku) obično su asimptomatske, ne oštećuju bubrežni parenhim i ne zahtijevaju nikakvo liječenje. Cista koja sraste može komprimirati kanalni sustav bubrega. Moguća je povezanost između bubrežnih cista i arterijske hipertenzije. Ciste mogu uzrokovati segmentalnu ishemiju bubrega aktivirajući time renin-angiotenzinski sustav. Perkutana aspiracija ili fenestracija ciste može dovesti do pada krvnog tlaka. Podjelom prema Bosniaku bubrežne se ciste mogu razdvojiti na one koje je dovoljno samo pratiti (I. i II. kategorija) i na one u kojih je indicirana operacija (III. i IV. kategorija). Granica u podjeli između bubrežnih cista tipa II i III nije oštra, dok su ciste tipa IV prema Bosniaku cistični karcinom bubrega.

Descriptors: Kidney, cystic – classification, diagnosis, therapy

Summary. With the widespread use of non-invasive diagnostic tools, such as abodminal ultrasound and computerized tomography, renal cysts are diagnosed with increasing frequency. In patients 50 years or older, simple renal cysts of various size may be found in nearly one third. Increasing frequency with age is clearly demonstrated. Two thirds of simple renal cysts are 2 cm or less in diameter. The average renal cyst needs about 10 years to reach 2 cm in size. Simple renal cysts (category I according to Bosniak classification) usually are asymptomatic, produce no harm to the kidney and require no treatment once diagnosed. However, an occasional eypanding cyst causes progressive obstruction to caliceal and pelvic outflow. There is a possible association between renal cysts and arterial hypertension. Renal cysts may produce segmental renal ischemia, and in turn activate the renin angiotensin system. Percutaneous cyst aspiration or surgical cyst removal could cause a fall in blood pressure. Bosniak suggested a classification in an attempt to sort out the different cases into nonsurgical (category I and II), and surgical ones (category III and IV). Borderline between cystic lesions type II and III is not clear-cut, but Bosniak type IV lesions are clearly cystic renal cell carcinoma.

Liječ Vjesn 2004;126:260–263

Etiologija i patogeneza

Jednostavne bubrežne ciste većinom su slučajni nalaz prilikom ultrazvučne pretrage trbuha i očituju se kao anehogene (bez odjeka u unutrašnjost), okrugle ili ovalne tvorbe, oštro ograničene i glatke stijenke. Prisutne su u bubregu ili na njegovoj površini kao stečene tvorbe u odrasloj dobi.[1,2]

Potrebno je isključiti genetski uvjetovane cistične bolesti bubrega, poput autosomno-dominantne bolesti jednostavnih bubrežnih cista u dječjoj dobi, autosomno-recesivne policistične bolesti bubrega u dječjoj dobi, autosomno-dominantne policistične bolesti bubrega u odrasloj dobi, autosomno-dominantne medularne cistične bolesti, juvenilne nefronoftize te višestruke malformacijske sindrome s bubrežnim cistama (npr. tuberoznu sklerozu i von Hippel-Lindauovu bolest), kao i pojedine negenske bolesti bubrega, poput multicističnoga displastičnog bubrega, cističnog nefroma, sporadične glomerulocistične bolesti bubrega i medularnoga spužvastog bubrega.[3]

Jednostavne bubrežne ciste imaju tanku fibroznu stijenku i nemaju bubrežne elemente. Obložene su jednim redom spljo-

* **Urološki odjel Opće bolnice Zabok** (dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Dr. S. Altarac, Urološki odjel Opće bolnice Zabok, Trg Dragutina Domjanića 6, 49 210 Zabok
Primljeno 14. studenoga 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

štenog ili kubičnog epitela i ispunjene bistrom žućkastom tekućinom, nalik transudatu.[3,4] Bearth i Steg[5–7] našli su izraženiju ektaziju i cističnu dilataciju distalnih tubula i sabirnih cijevi u bolesnika starijih od 60 godina i smatraju te promjene pretečama makroskopskih cista. Te cistične promjene brojčano se povećavaju sa starenjem bubrega kao rezultat slabljenja tubularne bazalne membrane.[8,9] Jednostavne bubrežne ciste znatno variraju veličinom, od onih ispod 1 cm do više od 10 cm, ali su u dvije trežine slučajeva manje od 2 cm.[10] Pedersen i sur.[2] navode da prosječnoj bubrežnoj cisti treba otprilike 10 godina da dosegne veličinu od 2 cm.

Kliničke osobitosti

Studijom kojom je bilo obuhvaćeno 30 316 bolesnika bubrežne su ciste bile asimptomatske u 75,3% bol je bila prisutna u 14,7% i makrohematurija u 6,4%[11] U sedimentu urina mikrohematurija je bila nađena u 40% i proteinurija u 12%. Stupanj mikrohematurije i proteinurije nije bio u korelaciji s veličinom ciste.[11] Marumo i sur.[12] ne dovode u vezu asimptomatsku mikrohematuriju s incidencijom bubrežnih cista (p= 0,9044). Makrohematurija može nastati zbog rupture ciste u kanalni sustav bubrega,[13] a arterijska hipertenzija sekundarno zbog segmentalne ishemije bubrega.[2,14,15] U studiji Pedersena i sur.[2] srednji arterijski krvni tlak povećavao se s dobi i bio je značajno viši u osoba s bubrežnim cistama (p=0,0055). Povezanost je bila još izraženija (p=0,00066) u osoba s više od jedne ciste, i to manjima od 2 cm. Autori[2] su pretpostavili da su manje ciste smještene pretežno intraparenhimalno, zbog čega stvaraju intraparenhimalno poviše hidrostatskog tlaka i komprimiraju okolno bubrežno tkivo. Nasuprot tomu, Luscher i sur.[15] smatraju da upravo voluminoznije ciste kompresijom okolnoga bubrežnog tkiva ili bubrežne arterije uzrokuju ishemiju i time aktiviraju renin-angiotenzinski sustav. Perkutana aspiracija ili fenestracija ciste u većini su slučajeva doveli do pada krvnog tlaka. Nakon intervencije je 68% (15/22) bolesnika bilo izliječeno, a u dodatnih 9% (2/22) došlo je do poboljšanja.[15] Luscher i sur.[15] predlažu da u slučaju velike bubrežne ciste i arterijske hipertenzije od dijagnostičkog značenja može biti perkutana aspiracija ciste i određivanje vrijednosti renina iz bubrežne vene.

Schiavone i sur.[16] ultrazvučno su pratili povećanje bubrežnih cista u bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji inhibitorima ACE, diureticima i antagonistima kalcija. Nakon 12 mjeseci praćenja nađeno je povećanje cista uz sva tri antihipertenziva, ali je statistički bilo najizraženije (p<0,05) u grupi antagonista kalcija. Autori[16] to tumače time što antagonisti kalcija povećavaju produkciju cikličkog AMP-a, koji nadalje stimulira sekreciju epitelnih stanica stijenke ciste, čime se povećava njezin volumen.[16]

Jednostavne bubrežne ciste zbog svoje veličine mogu komprimirati okolne strukture i tkiva te mogu izazvati opstrukciju čašica ili nakapnice bubrega.[17–19] Da bi ciste djelovale opstruktivno na kanalni sustav bubrega, moraju biti u neposrednoj blizini hilusa (tzv. parapijeličke ciste[18]), i »turgor« cista mora biti dovoljan da nadvlada tlak mokraće unutar nakapnice.[19] Cista rupturirana u kanalni sustav bubrega može zadržati komunikaciju s njim i na taj način postati pseudokalicealni divertikulum. Moguće je i obrnuto: zatvaranjem komunikacije divertikulum može formirati jednostavnu cistu,[13,20] što je moguće razlikovati samo histološkim ispitivanjem. Dok su divertikuli obloženi prijelaznim epitelom (urotelom), jednostavne ciste imaju jedan sloj spljoštenoga kubičnog epitela.

Adovasio i Griselli[21] opisali su slučaj retroperitonealnog krvarenja zbog rupture voluminozne bubrežne ciste tijekom kirurškog zahvata na aorti. Okubo i sur.[22] prikazali su slučaj 44-godišnje žene s bolima u slabinskoj loži i febrilitetom zbog spontane komunikacije između bubrežne ciste i pijelokalicealnog sustava. Komunikacija je bila nastala zbog povišenog intrapijeličnog tlaka stvorenog zbog prileženog kamenca i popratne infekcije. Al-Said i O'Neill[23] smatraju da je u bolesnika s jednostavnim bubrežnim cistama ultrazvučno smanjena veličina bubrega i da ciste mogu biti povezane s oštećenom funkcijom bubrega. Oni pretpostavljaju da su izolirane ciste indikacija gubitka nefrona u bolesnika s abnormalnošću bubrega.[23]

Incidencija i ultrazvučno praćenje

Jednostavne bubrežne ciste česta su pojava u odrasloj dobi, i to češće u muškaraca (u omjeru muškarci naprema žene 1,6:1 prema Yasudi i sur.[11], odnosno 2:1 prema Teradi i sur.[24]). Prospektivnom ultrazvučnom studijom provedenom u 729 osoba, Ravine i sur.[25] našli su prevalenciju jedne ili više bubrežnih cista od 1,7% u osoba između 30 i 49 godina, 11,5% između 50 i 70 godina te 22,1% u osoba starijih od 70 godina. Prevalencija obostranih bubrežnih cista (barem jedna cista u svakom bubregu) u istoj studiji bila je 1% u osoba između 30 i 49 godina, 4% između 50 i 70 godina i 9% u osoba starijih od 70 godina.[25] Rutinskim ultrazvučnim praćenjem 30 316 bolesnika, Yasuda i sur.[11] našli su incidenciju od 14%. U studiji Terade i sur.[24] u 14 314 bolesnika nađena je incidencija od 11,9% uključujući incidenciju od 16,7% u starijih od 50 godina. Prema njima se prevalencija bubrežnih cista povećala više od 7 puta s obzirom na dob, od 5,1% u četvrtoj dekadi života na 36,1% u osmoj dekadi života. Marumo i sur.[12] našli su ultrazvučnim praćenjem incidenciju jednostavne bubrene ciste u 4,3% bolesnika mlađih od 29 godina, u 15,3% u dobi od 30 do 39 godina, u 21,8% u dobi od 40 do 49 godina, u 23,3% u dobi od 50 do 59 godina i u 32,6% u starijih od 60 godina.

Nasuprot tomu, Laucks i McLachlan[1] su CT pregledom trbuha našli jednostavne bubrežne ciste u 24% (25/103) ispitanika bez utvrđene bolesti bubrega. Broj cista, kao i broj bolesnika s cistama povećava se s godinama, tako da je zastupljenost bubrežnih cista bila 20% u dobi od 40 godina i 33% nakon 60 godina. Isto tako, CT-om trbuha Tada i sur.[10] našli su incidenciju bubrežnih cista od 27% u bolesnika starijih od 50 godina, uz povećanje incidencije s dobi. Ciste su se očitovale na CT-u kao ezgo-endoparenhimske ili endoparenhimske tvorbe.[10] Iz navedenih studija proizlazi da se ultrazvukom nalazi upola manji broj bubrežnih cista nego na CT-u. Štoviše, nasuprot ultrazvuka i trećoj generaciji CT-a, Carrim i Murchison[26] nalaze spiralnim CT-om prevalenciju jednostavnih bubrežnih cista od 41%, što se približava obdukcijskoj prevalenciji od 50% nakon 50. godine života.[27] Isto tako spiralnim CT-om, Carrim i Murchison nalaze prevalenciju jednostavnih cista jetre od 18% i tvrde da je prisutnost jednostavnih i bubrežnih i jetrenih cista značajno povezana s dobi (p=0,001).[26] Richter i sur.[28] pratili su 31 bolesnika tijekom 1–10 godina, ali su samo u njih dvoje utvrdili povećanje ciste. U radu nije spomenuto koliko su se ciste povećale, kao ni koja je radiološka metoda upotrijebljena. U 59 bolesnika praćenih ultrazvukom Dalton i sur.[29] utvrdili su da jednostavne bubrežne ciste (I. kategorija prema Bosniakovoj podjeli) progrediraju prije s obzirom na broj nego s obzirom na veličinu. U tri bolesnika (5%) našli su složene cistične tvorbe sa solidnom komponentom III. i IV. kategorije prema Bosniaku, (vidi tablicu). Učinili su eksploraciju u samo jednog bolesnika, kod kojeg su našli cistični karcionom bubrega.[29] Yasuda i sur.[11] zapazili su u 50 bolesnika praćenih 1–11 godina povećanje i veličine i broja cista s obzirom na dob. Isto zapažanje povećanja broja i veličine bubrežnih cista tijekom 4–7 godina s redovitim jednogodišnjim ultrazvučnim praćenjem u 45 bolesnika navode Terada i sur.[24] Godišnje povećanje cista bubrega iznosilo je u prosjeku 2,82 mm ili 6,3%.

Tablica 1. *Podjela jednostavnih i složenih bubrežnih cista prema Bosniaku*
Table 1. *Bosniak's classification of simple and complex renal cysts*

I. kategorija Category I	Jednostavna bubrežna cista Simple renal cyst
II. kategorija Category II	Benigna bubrežna cista veće gustoće s pregradama i neznatnim kalcifikacijama Benign high density renal cyst with some septation and minimal calcification
III. kategorija Category III	Bubrežna cista mogućega malignog potencijala s jače izraženim pregradama, kalcifikacijama i debljom stijenkom nego II. kategorija Renal cyst of a uncertain malignant capacity, having more prominent septation, more calcification and a thicker wall than a category II lesion
IV. kategorija Category IV	Cistični karcinom bubrega nepravilnih rubova sa solidnim vaskularnim elementima Cystic renal cell carcinoma with irregular margins and solid vascular elements

Tarada i sur. izdvajaju dva svojstva bubrežnih cista važna za njihovu agresivnost: prvo, rast je brži u mlađih bolesnika (povećanje od 3,94 mm na godinu u mlađih od 50 godina u odnosu na 1,84 mm u starijih od 50 godina, p=0,010), i drugo, višestruke ciste II. i III. Bosniakove kategorije rastu brže od jednostavnih cista iz I. kategorije (povećanje od 6,93 mm u odnosu na 2,18 mm, p<0,0001). Marumo i sur.[12] navode godišnju stopu povećanja bubrežne ciste 4,2% tijekom 3 godine i 5,1% tijekom 6 godina. Budući da se cista povećava za otprilike 5% na godinu. Marumo i sur. procjenjuju njezino 10-godišnje povećanje na 1,6 puta.[12.]

Učestalost praćenja cista ovisi o njihovoj veličini u vrijeme utvrđivanja i o mogućem pritiskanju na kanalni sustav bubrega. Ipak, kada se jednom postavi dijagnoza manje jednostavne bubrežne ciste (I. kategorija), nju je dovoljno ultrazvučno ponovno pregledati tek za 10 godina. [12]

Ultrazvuk je zbog svoje raširenosti i pouzdanosti metoda izbora u postavljanju dijagnoze jednostavnih bubrežnih cista, koje tako pronađene treba svrstati u kategorije prema Bosniaku (tablica 1.). U slučaju složenih višestrukih cista ili sumnje na cistični karcinom bubrega potrebno je učiniti CT pojačan kontrastom. Samo u pojedinim slučajevima detaljnije analize složenih cističnih tvorba, nuklearna magnetska rezonancija je pouzdanija od CT-a.[30]

Crespo Atin i sur.[31] opisali su slučaj postavljanja dijagnoze CT-om hiperdenzne jednostavne bubrežne ciste zbog krvarenja ili infekcije, koja nije zahtijevala liječenje. Složenost pojedine cistične tvorbe ispituje se utvrđivanjem broja pregrada, debljine stijenke, odnosa s okolnim bubrežnim parenhimom, prisutnosti kalcifikacija te značajkama kontrastnog prikaza.[32]

Kada operacija dolazi u obzir?

Kada se isključi malignitet (Bosniakova III. kategorija suspektni i IV. kategorija očigledni malignitet), najbolje je asimptomatske bubrežne ciste I. i II. kategorija) samo redovito pratiti.[28] Dakle, glavni je problem odluka u graničnim slučajevima, koji su između II. kategorije (koja ne zahtijeva operaciju) i III. kategorije (koja zahtijeva eksploraciju).[32–35] Katkada je teško učiniti procjenu na osnovi količine kalcifikacija i debljine pregrada unutar ciste.[34] Utvrđivanje količine kalcifikacija bazira se na subjektivnoj procjeni i važnija je procjena pojedinih tkivnih elementa kontrastnim prikazom.[36] Israel i Bosniak[36] našli su u 21 kirurškoj intervenciji cističnih bubrežnih tvroba III. kategorije u 12 slučajeva (57%) benigne promjene i u 9 slučajeva (43%) maligne. Umjereno složena cistična tvorba svrstava se u kategoriju IIF prema Bosniaku i nju treba pomno pratiti CT-om. Brza promjena u izgledu te tvorbe zahtijeva njezinu eksploraciju.[32]

U studiji Krishnan i sur.[37] patohistološka analiza (»frozen section«) tijekom kirurškog zahvata učinjena je radi ispitivanja kirurških rubova uzoraka parcijalne nefrektomije, zatim, klinički ili radiološki dvojbenih solidnih tvorba bubrega, istodobnih tvorba u bubregu i izvan njega, cističnih bubrežnih tvorba, ureteralnih kirurških rubova u slučaju karcinoma prijelaznog epitela, višestrukih bubrežnih tvorba, solidne tvorbe u slučaju višestrukih bubrežnih cista i u slučaju bubrežne traume. Od 125 slučajeva dijagnoza je bila odgođena u njih 17 (kod 6 bubrežnih karcinoma s granularnom citoplazmom, 7 cističnih tvorba, 3 metastatska tumora i 1 lejomioma). »Frozen section« dijagnoza bila je netočna u 5 slučajeva zbog ograničene količine uzorka i u 4 slučaja zbog pogrešne interpretacije (melanom umjesto angiomiolipoma, limfom umjesto angiomiolipoma, metastatski bubrežni karcinom umjesto feokromocitoma i jednostavna benigna cista umjesto cističnoga bubrežnog karcinoma).[37]

Ljungberg i sur.[38] opisali su slučaj manje solidne komponente unutar jedne od višestrukih bubrežnih cista, što je bilo vidljivo ultrazvučnim pregledom i na ekskrecijskoj urografiji. Analizom sadržaja ciste nađena je visoka razina kolesterola i negativan citološki nalaz. Operacijom je utvrđen tumor veličine 7 mm koji je rastao na stijenci jedne od cista. Patohistološki se radilo o cističnom bubrežnom karcinomu Furmanova 3. stupnja s aneuploidnim sadržajem DNK.

Ishikawa i sur.[39] objavili su slučaj 34-godišnjeg bolesnika s cističnom bolesti bubrega u kojeg je nakon 6 godina provedenih na dijalizi bila učinjena transplantacija bubrega. Nakon transplantacije bubrega nije došlo do regresije jedne od cista bolesnikova bubrega koji je zatajio. Učinjena je nefrektomija tog bubrega i patohistološki je potvrđen cistični karcinom. Fujikawa i sur[40] opisuju slučaj cističnoga bubrežnog karcinoma dijagnosticiranog tek uz pomoć arteriografije (selektivnom aplikacijom kontrastnog materijala u bubrežnu arteriju), budući da CT i nuklearna magnetska rezonancija nisu bili dostatni.

Terapijske mogućnosti

Ako jednostavna bubrežna cista uzrokuje pijelokalicealnu opstrukciju ili arterijsku hipertenziju, indicirana je fenestracija (engl. unroofing) ciste ili perkutana aspiracija njezina sadržaja, čime se uklanja njezina kompresija na okolne prileže će strukture i tkiva. Nakon aspiracije sadržaja ciste trebalo bi injicirati sklerozirajući agens, osobito ako dođe do reakumulacije takve ciste nakon prijašnje aspiracije.[41]

U slučaju jednostavne ciste donjeg pola i srednjeg dijela bubrega moguće je učiniti, kako predlažu Na i sur.,[42] ablaciju ciste kroz malu inciziju. U 19 bolesnika operativni je postupak u prosjeku trajao samo 34 minute (20–80 minuta) s prosječnom hospitalizacijom od 4,4 dana (3–8 dana). Nije bilo komplikacija niti recidiva tijekom 3–6 mjeseci praćenja.

Utvrđeno je da perkutana punkcija i evakuacija tekućine iz ciste ne djeluju značajnije na funkciju bubrega.[43] Nekoliko je sklerozirajućih agensa u uporabi, uključujući glukozu, fenol, iofendilat (Pantopaque) i apsolutni alkohol, ali ni jedan od njih ne daje bitno bolje rezultate od ostalih.[3,41] U slučaju neuspjeha aspiracije i sklerozacije ciste preporučuje se perkutana fenestracija, unutarbubrežna marsupijalizacija ili laparoskopska fenestracija transperitonealnim, odnosno retroperitonealnim pristupom.[44,45]

Martino i sur.[46] uspoređivali su rezultate samo aspiracije u odnosu na aspiraciju i sklerozaciju etanolom. Recidiv je bio prisutan u 88,2% od 17 bolesnika kod kojih je bila učinjena samo apiracija i u 30,4% od 23 bolesnika tretiranih aspiracijom i sklerozirajućim agensom.[46] Nasuprot tomu, Ou i sur.[47]

izvijestili su u 1000 slučajeva izrazito malen broj recidiva od svega 4%, sklerozirajući jednostavne bubrežne ciste eritromicinom i prokainom pod ultrazvučnom kontrolom.

Okeke i sur.[48] prikazali su rezultate minimalnog invazivnog liječenja simptomatskih jednostavnih bubrežnih cista i predložili su algoritam postupaka. Svih 17 bolesnika sa simptomatskom bubrežnom cistom (16 je imalo bolnost lumbalno, a jedan palpabilnu lumbalnu tvorbu) podvrgnuto je aspiraciji ciste. Ako se simptomi nisu povukli, učinjena je ponovna aspiracija sa sklerozacijom 95%-tnim etanolom ili laparoskopska ekscizija (»deroofing«) ciste. Od 17 bolesnika, samo kod jednog nije došlo do odgovora na aspiraciju i on je isključne iz daljnje analize. U tri je već na aspiraciju nestala bolnost, dok je u preostalih 13 bolesnika učinjen daljnji tretman, budući da boli nisu prestale. U njih 6 je bila učinjena aspiracija i skleroterapija, a u 7 laparoskopska fenestracija ciste. Nakon praćenja tijekom 17 mjeseci, u svih 6 bolesnika nakon skleroterapije se ponovno javila bolnost (uključujući i bolesnika koji je prije tretmana bio s palpabilnom lumbalnom tvorbom bez boli). Nasuprot tomu, svih 7 bolesnika nakon laparoskopske fenestracije je tijekom 17,7 mjeseci praćenja ostalo bez boli što čini tu metodu učinkovitijom.[48]

LITERATURA

1. *Laucks SP Jr, McLachlan MS*. Ageing and simple cysts of the kidney. Br J Radiol 1981;54:12–4.
2. *Pedersen JF, Emamian SA, Nielsen MB*. Simple renal cyst: relations to age and arterial blood pressure. Br J Radiol 1993:66:581–4.
3. *Glassberg KI*. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. U. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, ur. Campbell's urology. Philadelphia: WB Sannders; 2002, str. 1925–94.
4. *Franc B, Steg A, Galian P, Baert L*. Simple renal cysts in the adult. Anatomical study. Aetiopathogenic consideration, based upon 57 case. J Urol Nephrol 1977;83:185–94.
5. *Baert L, Steg A.* Cystic changes in adult human kidneys after uretheral obstruction: microdissection studies. Urology 1976;7:526–8.
6. *Baert L, Steg A*. Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult? J Urol 1977; 118:707–10.
7. *Baert L, Steg A*. Diverticula on distal tubule, simple renal cysts, and ureteral obstruction. Causal relationship. Urology 1978;11:221–4.
8. *Darmady EM, Ofter Y, Woodhouse MA*. The parameters of the ageing kidney. J Pathol 1973;109:195–207.
9. *Baert L, Steg A*. On the pathogenesis of simple renal cysts in the adult. A microdissection study. Urol Res 1977;5:103–8.
10. *Tada S, Yamagishi, J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T.* The incidence of simple renal cyst by computed tomography. Clin Radiol 1983;34.437–9.
11. *Yasuda M, Masai M, Shimazaki J*. A simple renal cyst. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1993;84:251–7.
12. *Marumo K, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Asakura H, Nakashima J, Murai M*. Incidence and growth pattern of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria. Int J Urol 2003;10:63–7.
13. *Papanicolau N, Pfister RC, Yoder IC*. Spontaneous and traumatic rupture of renal cysts diagnosis and outcome. Radiology 1986;160:99–103.
14. *Rockson SG, Stone RA, Gunnells JC Jr*. Solitary renal cyst with segmental ischemia and hypertension. J Urol 1974;112:550–2.
15. *Luscher TF, Wanner C, Siegenthaler W, Vetter W*. Simple renal cyst and hypertension: cause or coincidence? Clin Nephrol 1986;26:91–5.
16. *Schiavone C, Salvatore L, Primavera A i sur*. Simple renal cysts in hypertensive patients: relation between cyst growing and anti-hypertensive therapy. Int J Immunopathol Pharmacol 2003;16:175–80.
17. *Evans AT, Couglin JP*. Urinary obstruction due to renal cyst. J Urol 1970; 103:277–80.
18. *Barloon TJ, Vince SW*. Caliceal obstruction owing to a large parapelvic cyst: excretory urography, ultrasound and computerized tomography findings. J Urol 1987;137:270–1.
19. *Hinman F Jr*. Obstructive renal cysts. J Urol 1978;119:681–3.
20. *Mosli H, MacDonald P, Schillinger J*. Caliceal diverticulum developing into simple renal cyst. J Urol 1986;136:658–61.
21. *Adovasio R, Griselli F*. An unusual complication of open aortic surgery: hemorrhage due to the iatrogenic rupture of a renal cyst. Vasa 2003;32: 167–8.
22. *Okubo Y, Ogawa, M, Tochimoto M, Tsuchiya A*. Spontaneous communication between a simple renal cyst and the pyelocaliceal system with a gas-producing infection. Urol Int 2003;70:335–6.
23. *Al-Said, J, O'Neill WC*. Reduced kidney size in patients with simple renal cysts. Kidney Int 2003;64:1059–64.
24. *Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y.* The natural history of simple renal cysts. J Urol 2002;167:21–3.
25. *Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ*. An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases. Am J Kidney Dis 1993;22:803–7.
26. *Carrim ZI, Murchison JT*. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. Clin Radiol 2003;58:626–9.
27. *Kissane JM, Smith MG*. Pathology of infancy and childhood 2. izd. St. Louzis: CV Mosby; 1975, str. 587.
28. *Richter S, Karbel G, Bechar L, Pikielny S*. Should a benign renal cyst be treated? Br J Urol 1983;55:457–9.
29. *Dalnton D, Heiman H, Grayhack JT.* The natural history of simple renal cysts: a preliminaryy study. J Urol 1986;135:905–8.
30. *Kreft B, Schild HH*. Cystic renal lesions. Rofo Fortsch Geb Ronthenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2003;175:892–903.
31. *Crespo Atin V, Padilla Nieav J, Martin Bazaco J i sur*. Hyperdense renal cyst. Arch Esp Urol 2002;55:856–8.
32. *Israel Gm, Bosniak MA*. Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF). AJR Am J Roentgenol 2003; 181:617–33.
33. *Bosniak MA*. The current radiological approach to renal cysts. Radiology 1986;158:1–10.
34. *Bosniak MA.* How does one deal with a renal cyst that appears to be Bosniak class II on a CT scan but that has sonographic features suggestive of malignancy (e. g., nodularity of wall or a nodular, irregular septum)? AJR Am Roentgenol 1994;163:216.
35. *Bosniak MA*. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol 1997;157:1852–3.
36. *Israel GM, Bosniak MA*. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? Radiology 2003;226:47–52.
37. *Krishnan B, Lechago J, Ayala G, Truong L*. Intraoperative consultation for renal lesions. Implications and diagnostic pitfalls in 324 cases. Am J Clin Pathol 2003;120:528–35.
38. *Ljungberg B, Holmberg G, Sjodin JG, Hietala SO, Stenling R*. Renal cell carcinoma in a renal cyst: a case report and review of the literature. J Urol 1990;143:797–9.
39. *Ishikawa I, Saito A, Chikazawa Y i sur*. Cystic renal cell carcinoma, suspected because of lack of regression of renal cysts after renal transplantation in a dialysis patient with acquired renal cystic disease. Clin Exp Nephrol 2003;7:81–4.
40. *Fujikawa S, Nishikawa K, Yonemura S i sur*. A case of cystic renal cell carcinoma: clinical usefulness of CT arteriography. Hinyokika Kiyo 2003; 49:475–7.
41. *Holmberg G, Hietala SO*. Treatment of simple renal cysts by percutaneous puncture and instillation of bismuth-phosphate. Scand J Urol Nephrol 1989;23:207–12.
42. *Na Y, Li X, Hao J, Guo Y*. Treatment of simple renal cysts with small incision. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2002;40:916–7.
43. *Holmberg G, Hietala SO, Karp K, Ohberg L*. Significance of simple renal cysts and percutaneous cyst puncutre on renal function. Scand J Urol Nephrol 1994;28:35–8.
44. *Morgan C Jr, Rader D*. Laparoscopic unroofing of a renal cyst. J Urol 1992;148:1835–6.
45. *Reaboy A, Hakim LS, Ferzli G*. Extraperitoneal endoscopic surgery for benign renal cysts. U: Das S, Crawford EW, ur. Urologic laparoscopy. Philadelphia: WB Saunders; 1994, str. 145–9.
46. *Martino P, Annunziata G, Saracino GA i sur*. Aspiration versus aspiration plus ultrasonography-guided alcohol administration for simple renal cysts: recurrence and complications. Arch Ital Urol Androl 2002;74:216–8.
47. *Ou XX, Xu YW, Zheng SB, Li HL, Zhang FL, Liu CX*. Sclerotherapy for renal cyst using erythromycin and procaine via renal puncture guided by B-ultrasound: report of 1000 cases. Di Yi Jn Yi Da Xue Bao 2003;23:490–3.
48. *Okeke AA, Mitchelmore AE, Keeley FX, Timoney AG*. A comparison of aspiration and sclerotherapy with laparocsopic de-rooging in the management of symptomatic simple renal cysts. BJU Int 2003;92:610–3.

ŽIVOT I DJELO DR. BOŽE PERIČIĆA (1865–1947), VELIKANA NAŠE MEDICINE

LIFE AND WORK OF DR BOŽO PERIČIĆ (1865–1947), GENIUS OF OUR MEDICINE

SLAVKO PEROVIĆ, STJEPAN SIROVICA*

Deskriptori: Liječnici – povijest; Povijest medicine 19. stoljeća; Povijest medicine 20. stoljeća; Hrvatska

Sažetak. U ovome je radu prikazano životno djelo jednoga od naših najvećih liječnika, dr. Bože Peričića. Skupa s drugim mladim liječnikom dr. Nikolom Lalićem on pretvara šibensku bolnicu u Meku za bolesnike i mlade liječnike. Razjasnio je nepoznatu bolest tzv. »Škrljevo«, udara temelje znanju o ehinokoku itd. Objavio je niz vrijednih medicinskih članaka i knjiga. Dobio je i velik broj priznanja. Jedno od najvećih je imenovanje za člana Vrhovnoga zdravstvenog vijeća u Beču. Poznat je i njegov veliki prilog Liječničkom vjesniku, Zboru liječnika, Medicinskom fakultetu itd. Kao osoba široke kulture, poznati lingvist i poliglot Peričić je objavio »Medicinski rječnik hrvatskog i njemačkog jezika«. Udario je temelje kraniologiji, u nas tada jedva poznatoj grani arheologije. Njegovi putopisi, prikazi značajnih ljudi, prijevod »Hamleta« itd. imali su znatnu literarnu vrijednost.

Descriptors: Physicians – history; History of medicine, 19th cent; History of medicine, 20th cent; Croatia

Summary. The paper describes the life and work of on of our most distinguished physicians – Dr Božo Peričić. Togheter with another young physician Dr Nikola Lalić the Sibenik hospital became a sort of Meca for medical people. Dr Peričić succeded to clarify an unknown disease – so called »Škrljevo disease«, paved the path of to the knowledge about achinococcus etc. He published also number of valuable medical articles and books and avarded a number af acnowledgements. One of the biggest was his nomination for membership of the Supreme Haelth Council in Wienna. He contributed e lot to the medical journals, especially to the »Physician's Journal«. As person of wide cultur, famous linguist and polyglot dr Peričić published the »Medical dictionary of Croatian and German Language«. He lay foundation of the craniology, quite a new branch of arheology at the time. His accounts of travels, rewies on famous writers, translation of Hamlet, etc – are valuable literary works.

Liječ Vjesn 2004;126:264–270

Još smo u jednom ranijem radu[1] spomenuli da je u nas rijetko postojao tako velik liječnik, a da je o njemu, usprkos objavljenim radovima[1–7] toliko malo sačuvano u sjećanjima mnogih suvremenika, kao što je to o Boži Peričiću, čak i u sredinama u kojima je djelovao i ostavio tako snažan pečat. Za to postoji više pretpostavki. Možda je tomu razlog mala sredina u kojoj je živio i djelovao (tada manji Šibenik, Zadar, Split). Pjesnik kaže: »Iz grmena velikoga lavu trudno izać nije, u velikim narodima geniju se gnijezdo vije.« Nije mu bilo suđeno, usprkos pozivima, da radi u nekoj većoj sredini.[2]

Ali pođimo tokom životnog zbivanja ovog istinskog velikana hrvatske, a i ne samo hrvatske medicine (slika 1).

Rođen je u Sukošanu, selu kraj Zadra, 6. prosinca 1865. godine u čestitoj i prosvijećenoj seljačkoj obitelji. Za njega je bila sretna okolnost što je imao učena strica Josipa Peričića[1,3,4] koji je među šestero djece svojega brata Tome, rijetko pismenog težaka, uočio Božine vrline i uzeo ga pod okrilje. Stric Josip Peričić bio je profesor dubrovačke, splitske pa zadarske gimnazije, prominentni prosvjetni radnik, veliki humanist bogate kulture, klasični filolog, pedagog, prevodilac Platonovih djela, Horacija itd. te veliki nacionalni borac. Onemogućavan od autonomaša, kao jedan od glavnih sudionika narodnog preporoda, doživio je od njih najveća priznanja.[3–5] Hvalili su njegovo poštenje, značaj i um. Od ovakvoga strica naslijedio je beskompromisnost u shvaćanju časti, poštenja i nadasve humanosti. Pod nadzorom takvog voditelja svoje je niže i srednje školovanje Božo Peričić izvrsno završio u spomenutim gradovima. Taj njegov đački period nije bio bez aktivnog sudjelovanja i u kulturnom, političkom i društvenom životu, usprkos tome što je to doba bilo osobito teško, pogotovo za djecu iz hrvatskog sela ekonomski pauperiziranog.[5] Za ilustraciju njegove izobraženosti vrijedno je spomenuti da je svojoj vrlo poštovanoj strini za rođendan darovao vlastiti prijevod jednog Platonova djela. Već tada postaje poznavatelj više jezika i prevodilac klasičnih djela. Kao đak šestog razreda gimnazije pokreće književno-poučni list »Sloga«. Tu je Peričić iznio svoja zanimljiva opažanja o Jagiću, Ezopu, Etrurcima itd.

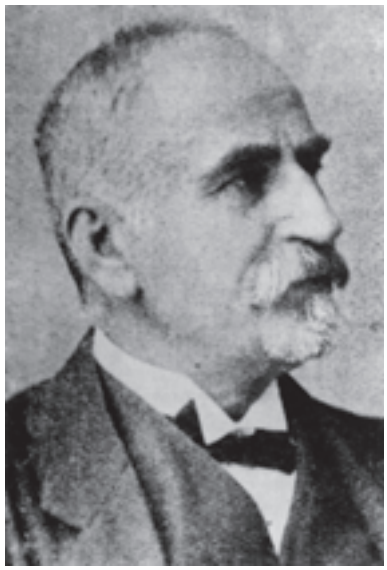
Kao i u srednjoj školi vrlo je bio aktivan i za studija u Beču, gdje se pridružio narodnjačkoj omladini. Već tada se mogla uočiti snaga njegova intelekta, pogotovo nakon što je u tamošnjem akademskom klubu »Zvonimir« održao zanimljivo predavanje: »Prirodoznanstveno shvaćanje života« koje je poslije tiskano u Splitu u listu »Narod« 1886. godine (predavanje *in toto* u 3).[6] Ovim radom i u toj životnoj dobi mladi Peričić duboko zadire u studij. Upoznaje značaj tada vodećih korifeja suvremene medicine kao što su bili Charcot, Pasteur, Billroth i drugi, što ćemo vidjeti poslije.[3] Punom snagom svog intelekta branio je prirodne znanosti protiv preživjelog *vis vitalis*. Spomenuto je predavanje u Beču bilo Peričićev credo, njegov stav i svjetonazor. Tada se on opredijelio, kako Sirovica kaže,[3] za materijalistički svjetonazor, a u znanstvenom pogledu za eksperimentalno-empirijski odnos.

Ovako odgojen uvijek je neustrašivo i beskompromisno ispovijedao svoja uvjerenja, dok mu je ljubav prema čovjeku,

* **Znanstvena jedinica Opće bolnice Zadar** (prof. dr. sc. Slavko Perović, dr. med.; prim. mr. sc. Stjepan Sirovica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Perović, Kralja Dmitra Zvonimira, 23 000 Zadar

Primljeno 9. siječnja 2003., prihvaćeno 24. rujna 2004.



Slika – Figure 1. *Dr. Božo Peričić*

osobito bolesniku, bila vrhunski zakon.[8,9] Kasniji je Peričićev bolnički rad pokazao da on nije uzaludno proveo svoje vrijeme u Beču. Drukčije ne bismo mogli tumačiti onaj njegov entuzijazam u odnosu na medicinu te one njegove uspjehe u zajednici s Lalićem, drugim velikim liječnikom i kirurgom koji, isto tako mlad kao i Peričić, dospijeva u Šibenik.[1,7,10]

Diplomirao je medicinu u Beču 1889. u 24. godini života. Potom odlazi na rad u bolnicu gdje s dr. Nikolom Lalićem začinje jedinstveno, tzv. zlatno doba šibenskog zdravstva.[11] Peričićev rad možemo podijeliti u tri izrazita razdoblja: šibensko, zadarsko i splitsko. Mislimo da je to najzgodniji način kojim ćemo poći.

Šibensko razdoblje. Pun znanja i velikih ambicija, svoje je prvo mjesto Peričić nastupio u šibenskoj bolnici.[1,12,13,14] Dalmatinska autonomna vlast, Zemaljski odbor u čiji djelokrug spadahu javne bolnice imenovala ga je sekundarcem šibenske bolnice i »ludnice«. Na njegovu veliku sreću, ali i na korist šibenskog zdravstva ondje se našao kao ravnatelj dr. Nikola Lalić, kako suvremenici kažu, rođeni kirurg s izvanrednom tehnikom.[1,4,8,10–15] Lalić je, kao mlad općinski liječnik tek nekoliko mjeseci ranije došao u šibensku bolnicu, gdje je pokazao izvanrednu marljivost i sklonost prema kirurgiji.[10] Zbog suradnje i sa psihijatrijom, Peričić se jako bojao da će pretežno morati samo to raditi. Lalić je srećom uskladio situaciju, predobivši Peričića pretežno za svoje planove i viđenja. Pa i sam Peričić kaže:[15] *»Laliću je uspjelo već spočetka da me privuče na svoju stranu, i ja sam, baveći se samo nuzgredno ludnicom, zaplovio u pučine praktične medicine.«* I tako se Peričić prihvatio rada s oduševljenjem. Iako je i on imao velikih sklonosti (nikad zatomljenih) prema kirurgiji, Lalić ga je uspio nagovoriti da se posveti dijagnostici. Prihvativši to, marljivim je proučavanjem obrađivao svaki slučaj. Tako su se njih dvojica savršeno dopunjavali.[1,4,10,13–16] To Lalićevo uvjerenje, a koje je Peričić objeručke prihvatio, da u bolnici: *»...svoj glavni rad moraš stegnuti na jedan dio medicine ako hoćeš da bar u nečemu stekneš sposobnost veću od one praktičnog liječnika«,* urodilo je zaista izvanrednim plodom. Ovako su oni, među prvima u pokrajini, udarili temelje specijalizacijama i bez administrativne odredbe. Tek pridošli Peričić, ali i Lalić, koji je, rekli smo, samo nekoliko mjeseci ranije došao u bolnicu (!), shvatili su da nemaju dovoljno kliničke spreme. Stoga Peričić ubrzo odlazi u Pariz, a zatim Lalić u Beč.[1,4,15] Tako su se izmjenjivali i sljedećih godina. Sad jedan sad drugi odlazio bi na znanstvena putovanja u svijet. Sve što su naučili marljivo su prenosili na bolnički rad.

Sretna je okolnost što su *»ova dva medicinska Dioskura«*, kako je slikovito rekao dr. Jerko Machiedo,[14] uza svu fanatičnu medicinsku ambiciju bili veliki i kao ljudi. Obojica s najvećim etičkim nasadama. Svakodnevno, nakon rada u bolnici, te nakon zajedničkog ručka kod Lalića čija je supruga bila Bečanka, nastavljali su medicinske rasprave započete u bolnici nakon vizita i operacija. Dok je Lalić pretežno usavršavao uvjete kirurškog rada i operativnu tehniku, Peričić je obrađivao bolesnike, sređivao dokumentaciju, vodio laboratorij do histologije i vršio patološke sekcije a uz to asistirao Laliću pri operacijama, odgajao bolničarke itd.[1,4,10,14,15]

Zahvaljujući tomu razvoj medicine, posebno kirurgije u Šibeniku, dostigao je zavidne domete. Sam Peričić kaže: *»Nije bilo oblasti operativne medicine u koju nismo zahvatili. I opću kirurgiju, i ortopediju i ginekologiju i opstetriciju, napokon i okulistiku uzesmo u naš djelokrug. Dakako nije svaka radnja bila, niti je mogla biti na dovoljnoj znanstvenoj visini. Ali u to doba nije još bilo u nas nigdje specijalnih ljekara, bolesnici su dolazili tražeći spasenje... Bila je to naša prava 'Sturm und Drangperiode'* (vrijeme juriša i prodora).«[15]

O kvaliteti tadašnjega kirurškog rada u Šibeniku svjedoče i riječi uglednog oftalmologa Sassa.[45] *»Zaista začuđuje kako su oni već u to vrijeme vršili znatan broj velikih očnih operacija, čak i keratoplastiku, koja se tek i danas* (1983, op. p.) *izvodi samo u Zagrebu i Beogradu...«*

Sve poslove Peričić je obavljao, kažu suvremenici, specijalistički.[4,8,10,14,15] Uočivši važnost patološke anatomije obavljao je dužnosti bolničkog prosektora. *»...Kad je vršio obdukcije, onda se pretvarao u patološkog anatoma. Njegova tehnika pri paranju lešine bila je savršena.«*[4,8,13] Nažalost, tek potkraj bolničke službe mogao se posvetiti jednoj struci. To je bila velika šteta. Kvalitetu rada u šibenskoj bolnici kao i njen ugled osobito su podigli godišnji izvještaji o bolničkom radu, koje su kao prvi u pokrajini počeli izdavati Peričić i Lalić.[17–19] Izvještaji su pisani dijelom na hrvatskom, dijelom na njemačkom jeziku. Jedan od izvještaja tiskan je čak i u »Wiener medizinische Prese« 1897. (!)[18] Za ove mlade liječnike veliko priznanje. Sada šibenska bolnica postaje kao neka Meka za mlade liječnike te za kirurške i internističke bolesnike. Kako Machiedo kaže: *»...ova je bolnica i po liječničkom radu, u odnosu na druge, postala zadnjom instancijom.«*[14] Ovakav rad privlačio je mlade liječnike koji su dobrovoljno dolazili i omogućili pothvate na koje se nije inače moglo ni pomisliti bez pomoćnika.

Dvije su velike stvari kojima se Peričić osobito posvetio. U jednoj je odigrao odlučujuću ulogu, a u drugoj vrlo važnu. Radi se, naime, o tzv. škrljevskoj bolesti i ehinokoku.

Kod tzv. škrljevske bolesti[1,4,10,12,20] pod jednim su se imenom dijagnosticirali endemički tercijarni lues, lupus, epiteliomi, ulcus cruris i razne druge afekcije kože i sluznice. U ovim netočnim dijagnozama koje su katkada postavljali, kako Peričić kaže, čak žandari, popovi itd. osobito su se odlikovali službeni zdravstveni krugovi koji su vodili upravo hajku na te bolesnike. Njih su izolirali u šibensku bolnicu mimo njihove volje, uz zahtjev da se prethodno svi prijave. Oko tih jadnih ljudi stvorena je atmosfera kao oko nekih gubavaca. Šibenska je bolnica bila prenatrpana neadekvatnom patologijom. Zbog toga su od bolnice zazirali i liječnici i bolesnici, a štetu je snosio i grad. Peričić je prvi ovdje uočio nepravilnosti i u prosuđivanju i shvaćanju ovog »oboljenja«. Polako se počeo razvijati sukob između bolničkih i službenih liječnika. Peričića je to nagnalo da se duboko udubi u problem na svoj specifičan način. Iz temelja je počeo studirati dermatologiju i sifilidologiju. U Peričićevo sveučilišno doba malo se pažnje posvećivalo dermatovenerologiji. Tako on doslovno kaže: *»...kao i svi mladi ljekari, ponosan svojim medicinskim znanjem, umukao bih kada bi*

se spomenulo to sablasno ime škrljev«. Peričić je prostudirao svaki slučaj posebno, tako i 6000 tercijarnih luesa, proputovao je sva mjesta koja su bila na glasu zbog te bolesti. Na kraju je jasno dokazao da se ne radi o jedinstvenoj bolesti dosad nepoznatoj, već se radi o raznim poznatim (gore spomenutim) bolestima. Što se sifilisa tiče, koji je u našim krajevima bio poznat od Napoleonovih vojni, radilo se (»kod stare seljačke sifilitide«) o destruktivnim formama na koži i kostima, dok su progresivna paraliza, kaže Peričić, i tabes dorsalis bili gotovo nepoznate bolesti.[15] Studirajući materijale drugih europskih zemalja, Peričić je došao do zaključka da je sifilis češća bolest u drugim zemljama, gdje nitko o epidemiji ne govori. Na temelju toga on je, kao i suradnici, prestao prijavljivati ove slučajeve. Sukob se, osobito sa zdravstvenim vlastima u Zadru, još više zaoštrio.

Tada je Peričić napisao nekoliko članaka u »Narodnom listu« koji su svratili veliku pozornost.[4,10,15] Posebno je značenje imalo Peričićevo predavanje održano na V. kongresu njemačkih dermatologa u Grazu 1895. godine,[20] a osobito članak objavljen u »Wiener klinische Wochenschrift«.[21] Nakon toga prestale su prijetnje i smetnje, a jadni bolesnici pušteni u slobodan život. U ovoj borbi za demistifikaciju tzv, bolesti Škrljevo veliku pomoć Peričiću dao je i Nikola Lalić. Usput spominjemo da je ovaj Peričićev opus jedan od važnih razloga što je on postao dopisnim članom JAZU.

Daljnje je veliko Peričićevo djelo rad na ehinokoku kojeg je on posebno uočio i naglasio kao važan problem u našoj nacionalnoj patologiji. Tu je svojim radovima privukao domaćeg i stranoga medicinskog svijeta. Usto je stimulirao plejadu svojih suvremenika i nasljednika, pogotovo u Dalmaciji.[13,23,24] Tako su i poznati Botterijevi radovi svoj izvor našli u vatri Peričićeva naučavanja.[2,3,10,13,23,24] Autori koji su ga u ovoj ustanovi slijedili na polju ehinokoka bili su, direktno ili indirektno, uz Botterija, još i Colombani, Pasini, Škarica, Lavrič, Drešćik, Rafaeli, Batinica i drugi.[1,4] Peričićev rad učinio je Šibenik kolijevkom naukovanja o ehinokoku. Prvu veliku pozornost pobudio je njegov i Lalićev članak objavljen u »Wiener medizinische Presse«.[18] Tu je on dao novi poticaj proučavanju ehinokoka te poboljšanju dijagnoze i liječenja. Njegova opažanja nisu bila bez odjeka u medicinskom svijetu, baš u doba kada je Beč bio jedno od najvažnijih središta svjetske medicine. Gotovo da tada i nije bilo publikacije u stranim časopisima koje bi govorile o ehinokoku, a da nije spominjano ima Bože Peričića. Tako prof. Schwartz iz Rostocka moli Božu Peričića da mu pošalje izvještaj za »Neue deutsche Chirurgie«. Tu on, kada se govori o ehinokoku, u više navrata citira Peričića,[8,10] a mjestimično prenosi čitave odlomke iz toga izvještaja. Na jugoslavenskom kongresu za operativnu medicinu 1930. godine u Splitu, na kojem je Peričić i aktivno sudjelovao,[30] glasoviti prof. Deve' iz Rouena, hvaleći Peričićev rad, sa zadovoljstvom spominje »...avec lequel je suis en correspondence au sujet de kystes hydatiques depuis maintenant un quart de siècle. Ce qui nous rajeunit ni 1'un ni 1'autre.« (»... s kojim sam u dopisivanju o hidatidnim cistama već oko četvrt stoljeća. To nas veseli i jednoga i drugoga«).[8,13] O snazi ovoga pothvata dovoljno govore i spomenuti izvještaji šibenske bolnice.[26] O tome je predavao Peričić i na Prvom kongresu srpskih lekara 1904. godine u Beogradu, gdje je prenio svoja bogata iskustva,[27,28] Gledajući očima onog vremena, bio je to pionirski rad i za razvijenije zemlje, a pogotovo u sredini u kojoj je ovaj problem bio manje poznat, iako isto aktualan. Njegov već spomenuti izvještaj s ovog kongresa u Beogradu, a tiskan i u »Narodnom listu«[27] ima povjesne, povijesno-medicinske, a i literarne vrijednosti te se čita na dušak. Delegacija iz Hrvatske koja je tom prilikom ondje sudjelovala, bila je snažna. Uz Peričića tu su bili Rakovac, Janeček i Gorjanović-Kramberger, a vrlo jaka umjetnička ekipa priredila je istodobno prigodnu izložbu (Meštrović, Čikeš, Iveković, Bukovac, Vidović, Bužan, Crnčić, Frangeš, Valdec, Medović).

Peričić je uza sve ove publicirao i dalje radove o ehinokoku na engleskom, njemačkom i francuskom jeziku, koje je uz talijanski izvrsno poznavao (kao i klasične jezike).[31–33] U ono je vrijeme malo liječnika govorilo engleski. Na poziv Bečkoga liječničkog udruženja ondje je održao 1931. godine zapaženo predavanje o problematici ehinokoka.[1,4]

Na Peričićevu žalost, 1893. godine ugledni psihijatar dr. Zlatko Zlatarević koji je bio ravnatelj šibenskog Zavoda za duševne bolesti odlazi u Tirol, pa on mora preuzeti vođenje tog odjela. Vlast mu je srećom dopustila da i nadalje radi na dosadašnjem mjestu u bolnici. Temeljit, kakav je bio, pristupio je ozbiljnom studiju. Putovao je, te se godinu dana u Njemačkoj usavršavao kod vodećih psihijatara.[10,16] Tu se uz psihijatrijsku problematiku upoznao i s izradom sudskih izvještaja, što će mu poslije mnogo pomoći. Peričić, koji je imao pozitivan odnos prema psihijatriji, ali čije je srce kucalo za somatsku medicinu, odigrao je, iako kratkotrajno, važnu ulogu za taj zavod. Pogotovo u izgradnji odjela, poboljšanju standarda bolesnika, osoblja itd. Ustanovu je vodio na znanstveni način, primjenjujući u liječenju najmodernije metode, iako ljubav prema psihijatriji nikada nije stekao. I nakon odlaska s tog mjesta brinuo se za probleme psihijatrije u Dalmaciji.[34] Uvidjevši da ovakav odio treba isključivo svog liječnika, odlučio je 1897. godine napustiti i »ludnicu« i Šibenik.

Ovo šibensko razdoblje bilo je zbilja zlatno doba Peričićeva rada, doba ushićenog uzdizanja. Kako smo spomenuli prava »Sturm und Drangperiode« (doba juriša i prodora). Pišući sa sjetom o tom razdoblju u »Spomen-knjizi o pedesetogodišnjici banovinske bolnice u Šibeniku«,[15] ovaj veliki poklonik engleske literature citira moto R. Burnsa:

Thou golden time o' youthju' prime
Why comes thou not again!
(O zlatno doba prve mladosti
Zašto se opet ne vratiš!)

Bili su to žal i čežnja (da ne kažemo plač) za tim briljantnim razdobljem i za prvom mladošću, iako je zadarsko, njegovo sljedeće razdoblje od 1897. do 1921. godine bilo znatno bogatije. Ta on i Lalić su do konca trećeg decenija svog života napravili sve ovo što mnogi poznatiji nisu za svoga vijeka. Nažalost, kazali smo, nisu boravili i radili u velikim sredinama.

Zanella naziva spomenuti moto čežnjom za mladošću, na pragu starosti.[8,9] Ne bih se međutim, s tim složio.

Zadarsko razdob1je. Ono što je započeto u Šibeniku, razbuktalo se u Zadru.[3,10] Ipak, postojalo je nešto što je ogorčavalo bar početnu fazu Peričićeva boravka u novoj sredini. Naime, njegova želja i borba za suvremenom podjelom rada, bar na internističke i kirurške struke (što je dotada bar u bolničkoj praksi provodio s Lalićem), nije urodila plodom i u Zadru, unatoč svim nastojanjima da na to nagovori tadašnjeg direktora zadarske bolnice.[3,10,15,35,36] Nedvojbeno, to je za njega značilo korak natrag te zakočilo, makar i privremeno, Peričićev uzlet kao i razvoj ondašnje medicine u Dalmaciji. Zanimljivo je što sam Peričić o tome piše:[15,26] *»...U Šibeniku se prema želji dr Colombania odmah liječnička radnja podijelila, i on je preuzeo kirurško a dr Botteri medicinsko odjeljenje* (oba direktni učenici B. Peričića, op. p.), *...ali u Zadru i u Splitu još danas vladaju predpotopne prilike... Oba se liječnika na štetu znanstvenog značaja i praktične vrijednosti svojega liječničkog rada bave svim mogućim liječničkim radnjama... Medicina je postala tako opsežna nauka, tko se ograničava na jedan dio ne može da bude već diletant u svemu.«* Suočen s takvim uvjetima svoje je neiscrpne snage dr. Božo Peričić usmjerio u drugom pravcu. Publicistička djelatnost sada dolazi do punog izražaja. Suvremene probleme u svijetu te mnoge aktualne pro-

bleme nacionalne patologije iznosio je u obliku članaka u zadarskom »Narodnom listu«, ponekad i u drugim novinama. To je bio poseban način pučkog prosvjećivanja, njemu svojstven. Ondje je iznosio i svoje stavove o aktualnim zdravstvenim problemima.

Danas su njegovi članci živi svjedoci onoga vremena. I u Zadru je nastavio studirati problem[27,28,33,37,38] što ga je i dalje afirmiralo u domaćim i međunarodnim krugovima.

U »Wiener medizinische Klinik«[39] te »Liječničkom vjesniku«[40] na engleskom jeziku napisao je zapažene članke o crnom prištu. Ovo je samo dio njegova bavljenja problematikom infektologije. Napisao je i knjižicu o zaraznim bolestima na hrvatskom i talijanskom jeziku (»Kužne bolesti« i »Le malattie infettive«, Zadar, 1916. godine).

Koliko god je Peričić, rekli smo, bio internist, nikada iz svojega srca nije istisnuo ljubav prema kirurgiji (slika 2). Sam Peričić o kirurgiji piše: *»Grana koja nam je najviše na svrhu stala kao ona u kojoj liječnik, pogotovo bolnički liječnik, može i treba da najviše koristi, bila je kirurgija.«*[23] Već spomenuti izvještaji[26,41] koje su u šibenskoj bolnici uveli i afirmirali Lalić i Peričić, jasno govore o kakvom se radu, pozitivnim ambicijama i uspjesima radilo te koliko su njih dvojica učinili za kirurgiju, posebno u Dalmaciji. Zadarsko je razdoblje bilo kruna takvom radu.[23,28,33,36–38,42,43] Još za rada u Šibeniku smrtnost na kirurgiji bila je niska i kretala se na nivou europskih centara (4,5%).[11,24,29,44,45] Već u Šibeniku, a u Zadru pogotovo, Peričić je naglašavao važnost pripreme bolesnika prije operacije, važnost dobrog suradnika-asistenta, važnost anestezije i asepse te ekipni rad. Za uspješan kirurški rad uočio je on i važnost histologije. Nju je sam uspješno obavljao. Uz spomenute radove o ehinokoku, objavljuje Peričić u zemlji i inozemstvu radove o orhidopeksiji te čak i o kirurškom liječenju perikarditisa.[42,43] Uza sve to izdaje knjigu: »Njega bolesnika i prva pomoć u nezgodama« koja je doživjela čak tri izdanja.[46] Treće, posljednje, dar je njegovih prijatelja pri jednom jubileju.[1]

Osim svih ovih aktivnosti, a vidjeli smo, uspješno je obavljao i psihijatriju, ušao je u problematiku dermatovenerologije, najviše zahvaljujući »škrljevskoj bolesti«. Iako nije bio specijalist, obavljao je taj posao specijalistički. Već smo spomenuli njegov referat u Grazu,[20] njegove radove u inozemstvu,[21,39] a i izvještaj u »Liječničkom vjesniku«.[47] Smatrali su ga opravdano jednim od osnivača naše dermatovenerologije, a bio je i član Njemačkoga dermatovenerološkog društva. Dalje je na tom polju objavio i radove o *keratoma palmare et plantare hereditarium i o pemphigus vulgaris malignus*, oba u »Liječničkom vjesniku«.[48,49]

Posebna Peričićeva ljubav, ali i poimanje da bez toga nema ni dobre klinike, bila je patološka anatomija. Suvremenici kažu da ga je bilo užitak promatrati pri patološkoj sekciji.[8,13] Uz to je ovladao i histologijom te drugim laboratorijskim pretragama potrebnim pri patološkoj anatomiji. Koliko je bilo ozbiljno njegovo shvaćanje ove materije vidi se i po tome što je objavio prijevod knjige Rudolfa Virchowa »Sudsko-liječnička razudba« koja je doživjela dva izdanja (Zadar, 1908).

Još jedan moment može nam osvijetliti Peričićevu ličnost, njegovu pronicavost i suvremena shvaćanja. Jelić, naime, piše u svojoj knjizi o zdravstvu Zadra[50] da je u vrijeme Peričića na katu njegova odjela (današnja »stara interna«) u svakoj od dviju 20-krevetnih soba bilo i nekoliko dječjih krevetića. Njega je impresionirala tadašnja smrtnost djece. Pisao je i o problemima nahodišta te izdao i jednu brošuru.[51] U Splitu kasnije osniva i dječji odsjek u okviru Internog odjela.[63]

U lepezi Peričićevih aktivnosti i radova su i oni o medicinskom nazivlju. Po mišljenju suvremenika on neosporno spada među najcjenjenije naše stručnjake na tom području.[52–55] Tako Čačković uz niz pozitivnih ocjena Peričićeva rada kaže: *»...svi piščevi radovi odlikuju se lijepim i čistim jezikom...vješto znade naći dobar narodni izraz i za strogo strukovni izraz...autora treba potaknuti da ne sustane na svom putu već da i dalje radi i usavršuje na polju, na kojem je jedan od najkompetentnijih«*.[54] Uz radove u »Liječničkom vjesniku«[56,57] objavljuje i rječnike. Tako »Medicinski rječnik njemačkog i hrvatskog jezika« (Zadar, 1906) koji je ubrzo rasprodan pa izlazi drugo, prošireno izdanje koje je obuhvatilo hrvatsko-njemački dio.[52] Peričić je i dalje tu išao svojim putem. On nije bio, kako su suvremenici govorili, sabirač, već odabirač naziva. Stoga rječnik nije opsežan (200 stranica), ali je vrijedan. Čačković smatra kako će Peričićevi rječnici pomoći i znanstvenim radnicima na našem mladom medicinskom fakultetu.[54] Dugački zaključuje u jednom radu o Peričiću i hrvatskome medicinskom nazivlju kako je on ne samo svojim rječnikom već i svojim drugim djelima bitno utjecao na razvoj i unapređenje ovog nazivlja.[52]



Slika 2. *Dr. Božo Peričić (označen strelicom) i dr. Ivan Hugo Botteri tijekom jedne operacije u Zadru 1912. godine*

Figure 2. *Dr Božo Peričić (arrow) and Dr Ivan Hugo Botteri (with this back to as) during one operation in Zadar hospital in 1912*

Još je jedan dokaz koliko je aktivnost Peričića dopirala i izvan Dalmacije. To pokazuje njegov udio u borbi za osnivanje Medicinskog fakulteta u Zagrebu. U tom smislu piše i članke u prilog tom ostvarenju. Pritom smatra Dalmaciju dijelom cjelovite Hrvatske, a Zagreb središtem.[1,4,58–60] Bio je pozvan i u Zagreb na mjesto gdje bi postao šef katedre. Samo zbog vlastite skromnosti nije postao profesor na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, kaže Grmek.[61]

Uz želju da mladom fakultetu pomogne te omogući učenje na materinjem jeziku Peričić je napisao i nekoliko knjižica. Neke su doživjele i više izdanja. Pojedine smo spomenuli pa bismo sada nabrojili ostale: »Neka pitanja o našim bolnicama« (Zadar, 1900), »Ehinokokova bolest u Dalmaciji« (Zadar, 1901), »Uputa u kliničko pregledavanje bolesnika« – prijevod poznatog priručnika A. Strumpella (Zadar, 1902. godine uz dva daljnja izdanja), »Ehinokokova bolest« (Zadar, 1900), »Somatologija i higijena čovjeka« (Beč, 1913), »Auskultacija i perkusija«, prijevod poznate knjige H. Vierordta, objavljen u Zadru 1921. godine. Bivši Peričićev suradnik a u ovo vrijeme već docent u Internoj klinici u Zagrebu I. H. Botteri u svom vrlo zanimljivom pismu Peričiću između ostaloga kaže: *»Vaša završena knjiga o perkusiji i auskultacijii sada ne samo na mome odjeljenju nego i na svim ovgješnjim Zavodima predstavlja zadnju instanciju što se tiče prave nomenklature. Prosto Vam kažem da bez nje nebih mogao više moći. Od svega srca Vam čestitam.«* Kako se iz ovog pisma vidi Peričić je i dalje stimulirao svog bivšeg đaka Botterija koji mu na kraju pisma kaže: *»Kako vidite, dakle, ne ljenčarim. Držim se vašega*

Vorwarts streben« (naprijed težiti, boriti se, op. p. u 63, str. 89. Iz pisane ostavštine obitelji dr. Bože Peričića).

U Zadru je u Peričićevo vrijeme bilo već razvijeno udruživanje liječnika u stručna i strukovna društva. Peričić je, vidjevši u tome uvjet za napredak liječničke struke, u oba oblika aktivno sudjelovao.[50,62]

Splitsko razdoblje. Peričićev rad u Splitu također nosi svoje osebujnosti. Možda s manje zanosa, no on smireno radi u laboratorijima, ali je uvijek neumoran uz bolesnike od jutra do mraka. Vodi interni dio bolnice. Njegov odlazak u Split daje nove impulse i može se povezati s osnutkom Odjela za unutrašnje bolesti.[1,63] Obraćaju mu se liječnici iz zemlje i inozemstva. Osobito je svečano bila proslavljena 70-godišnjica njegova života. Taj jubilej zabilježila je štampa i stručna i novinska.[1,3,13,63–66] Suvremenici kažu: *»Moglo bi se reći, Dalmacija je slavila taj jubilej.«*[3]

I u Splitu nastavio je svojim radom na edukaciji liječnika, koji su dolazili k njemu na izobrazbu, kao i na izobrazbi bolničarki[63] (vidi i šibensko i zadarsko razdoblje). S time u vezi dao je veliku pomoć, educirajući na odjelu i učenice naše prve babičke škole u Zadru, te dajući potporu tiskanju knjige porodiljstva Piskaček-Stermich (Zadar, 1911).[67]

Za svoj tako velik i uspješan rad dr. Božo Peričić dobio je i znatan broj priznanja. Biran je i na mjesta na koja su izabrani samo izuzetni ljudi. Između ostalog bio je devet godina stalni član Zdravstvenog vijeća Sabora u Zadru.

Najveće priznanje bio je izbor za člana Vrhovnoga zdravstvenog vijeća u Beču (19. veljače 1918. godine). Prvi i posljednji iz jadranskog dijela Hrvatske koji je ondje sjedio.[1,8,10,13] To je bilo priznanje koje su dobivali samo najveći umovi bivše monarhije, a teže su pri tom birani oni slavenskog podrijetla.

Od 1920. do 1928. godine član je Glavnoga sanitetskog savjeta u Beogradu. Upozorivši na nedostatke te ustanove, svojevoljno se iz nje povukao. Kritički članak o tome napisao je u »Liječničkom vjesniku«,[68] On je bio čovjek odgojen u duhu jedne druge, austrijske, škole u zdravstvu, temeljit, solidan, sistematičan. Onako principijelan nije se nikako mogao prilagoditi radu, ulozi i situaciji u kojoj se našao, bez mogućnosti konstruktivne kritike. Sve je to bilo i na štetu osobnog položaja: njegov nešto raniji odlazak u mirovinu neosporno je time uvjetovan (a još je deset godina radio na internom odjelu splitske bolnice – kao umirovljenik).[63,69]

Bio je i član banovinskog savjeta u Splitu od 1930. do 1939. godine Za sav svoj rad nije primio ni od Austrougarske ni Kraljevine SHS nekog priznanja. On je imao, uvijek ponosan, svoje stavove i principe. Dobio ih je na drugoj strani, i to na mjestima koja su mu bila draža, pa je ta priznanja i posebno cijenio. Tako je 1915. dobio nagradu Matice hrvatske (književno-umjetnički odbor). Godine 1933. postaje počasni član Zbora liječnika Hrvatske, a 1938. postaje dopisni član Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti. Prvi i jedini počasni član Društva liječnika Šibenika postao je 1939. godine.

Direktnih učenika-sljedbenika Peričić nije mnogo imao. Pa i vrijeme je bilo takvo. U ustanovama je liječnika bilo malo, a i one nisu bile tako velike. Međutim, njegov utjecaj na određeni broj liječnika bio je očit. Direktni učenici, među ostalima, bili su mu prof. dr. Ivan Hugo Botteri, veliki internist, koji je sa suradnicima napisao prvi naš udžbenik interne medicine sa šest izdanja. Nadalje dr, Filip Colombani, ugledni kirurg, nažalost uvijek u maloj sredini. On i Botteri, suradnici u Šibenskoj bolnici, nakon Lalića i Peričića, uspostavili su prvi u Dalmaciji administrativno podjelu na specijalizacije, internu i kirurgiju. Rad kakav su začeli i uspostavili Lalić i Peričić, koji su kako kaže Grmek[70] uz otvaranje nove bolnice započeli modernu medicinu u Dalmaciji, produbili su Botteri i Colombani. To je urodilo velikim plodom, rađanjem tzv. zlatne generacije šibenskih liječnika.[11] U ovom leglu indirektnih Peričićevih, a direktnih Botterijevih i Colombanijevih učenika bili su (istodobno!) stručnjaci i znanstvenici koji, poslije pretežno Zagrebu, daju svježu stručnu i znanstvenu krv. Tako je tu radio dr. Filip Dražančić, poslije docent u Zagrebu (Ginekološki odio bolnice na Rebru), dr. Mihovil Dekaris poslije profesor i šef Ginekološke klinike u Zagrebu, prim. Josip Glaser, poslije šef Neurološkog odjela u Bolnici milosrdnih sestara u Zagrebu i šef Psihijatrijske bolnice Vrapče, prim. dr. Milan Žepić (poznati violinist i voditelj Hrvatskoga glazbenog zavoda u Zagrebu) i prim. dr. Neven Ćosić, šefovi plućnog, odnosno očnog odjela u Bolnici milosrdnih sestara, dr. Božidar Lavrič, poslije profesor kirurgije u Ljubljani, prim. dr. Josip Pasini, glasoviti kirurg i znanstvenik, odgojitelj niza stručnjaka, dr. Vladimir Vuletin, poslije profesor interne medicine na VMA u Beogradu. Dakle sve ugledni stručnjaci, znanstvenici i nastavnici. Nadalje tu su ugledni voditelji pokrajinskih bolnica (prim. dr. A. Dreščik, kirurg u Zadru, prim. dr. M. Škarica internist, Zadar, te nada šibenske medicine rano umrli i već znanstveno afirmirani internist prim. Josip Marčelić. Ne smijemo zaboraviti ni Čeha Vaclava Neumanna, patologa, koji tada radi u Šibeniku, a poslije postaje profesor patologije u Brnu. Dakle ono što su začeli Lalić i Peričić dalo je zlatne plodove šibenskom i hrvatskomu zdravstvu.

Uza sve ostalo dr. Božo Peričić, kao što vidimo i u ovome radu, uvelike je njegovao i suradnju s »Liječničkim vjesnikom«[3,4] i pokazao tu znatne aktivnosti. Napisao je za naš časopis velik broj radova, od toga jedan i na engleskom jeziku.[37] O ovoj suradnji moglo bi se dosta napisati. Za ono vrijeme, kada se nije mnogo pisalo, pogotovo ne iz pokrajine, ova suradnja ima veliku vrijednost. Značajna je pri tom izjava u pismu I. H. Botterija B. Peričiću 1923. godine gdje Botteri kaže: *»Vrlo mi je drago što će uskoro izaći daljnje dvije Vaše radnje. Vi ste jedini koji se tamo znanstveno bavi.«*[63]

Tokom svojega rada on je na više načina zadužio i Zbor liječnika Hrvatske koji mu je uvijek bio na srcu. Čak postaje i njegovim počasnim članom. Jedan od važnijih događaja kojim je Peričić zadužio Zbor bila je stručna intervencija na procesu Jukiću. Jukić je bio atentator na bana Cuvaja, one burne 1912. godine, u Hrvatskoj okarakterizirane buntom omladine, pogotovo protiv spomenutog bana, sluge Khuenove vladavine. Tu je Peričić stao u obranu Zbora opovrgavajući stavove tada poznatih psihijatara, a tako i ustavši protiv vrhovnih političkih vlasti tadašnje Hrvatske. Izašao je pobjednikom. Naime, poslije Jukićeve rasprave i osude na smrt, čula se s više strana riječ protiv postupka vještaka. Budući da tada još nije postojao medicinski fakultet, jedini forum koji je mogao prosuditi, po općem mišljenju nesolidan postupak vještaka, bio je Zbor liječnika. Zbor se prihvatio posla koji nije bio materijalno dužan obavljati. Donio je izjavu koja kod vlade nije naišla na dužno priznanje. Zbor je čak opomenut i našao se pred prijetnjom da bude raspušten zbog sukoba s najvišim vlastima Hrvatske (osobito Cuvajem).[72] Tada se Božo Peričić, ugrožavajući svoju stručnu karijeru i osobnu sigurnost, prihvatio posla, prostudirao sudske materijale (a i inače je pratio tok procesa) te pokazao kako tadašnji službeni i priznati liječnici-vještaci na čelu sa psihijatrima dr. I. Žirovčićem iz Vrapča te dr. A. Langom nisu bili na pravom putu.[1,8,10,16,71,72] Zahvaljujući tomu Jukić je izbjegao smrtnu kaznu. Uz to moramo naglasiti da ne samo što je Peričićev članak u ovom procesu bio jako dobro ocijenjen u liječničkim krugovima, već se taj tekst smatrao školskim primjerom na kojem su mnogi učili.[1,34,71,72] Članak još jednom upozorava na Peričićeve vrijednosti kao psihijatra-vještaka, kao i na to da je čitav život u sebi nosio šibensko psihijatrijsko iskustvo. Sve su hrvatske novine burno reagirale na ovaj događaj.[72] Rijedak slučaj da je liječnik pojedinac stao u obranu autoritativne stručne organizacije liječnika, i to protiv najviših organa vlasti.[72] Mnogo godina kasnije dr. Ante Šercer kao jedan

od razloga za primanje dr. Bože Peričića u JAZU spominje, uz demistifikaciju tzv. bolesti »škrljevo«, upravo ovu Peričićevu obranu.[16] Rad i gest ocrtavaju općeljudsku sliku ovoga liječnika.

Dr. Božo Peričić nije bio samo veliki medicinar. Liječnike, a pogotovo liječnike onog vremena karakterizira zanimanje za mnoge oblike ljudskog života, posebno za muziku, slikarstvo, skulpturu, književnost itd.[73] Jedan od takvih bio je i Peričić.[73,74,78] Bez prikaza ovog dijela njegova stvaralaštva izvan medicine Peričićeva bi osobnost bila okrnjena. »Bio je uspješan na svim poljima korisnog djelovanja«, rekao je dr. Ivo Stalio o 70-godišnjici Bože Peričića.[75] Vođen u školovanju od svojega strica, zarana je ovladao s dva klasična i više svjetskih jezika. Već kao učenik 6. razreda gimnazije pokreće književno-poučni list »Sloga«. On tu daje priloge o Vatroslavu Jagiću, o Etrurcima, prevodi, rekli smo, stihove iz Homerove »Ilijade« itd.[74,76] Osnivanjem Hrvatskoga starinarskoga društva u Kninu, Peričić postaje njegovim aktivnim članom. U toj suradnji obradio je i stručno komentirao četiri lubanje nađene u Biskupiji kod Knina. Time je stao u red prvih koji su u nas udarili temelje kraniologiji, tada jedva poznatoj u našoj arheologiji.[74,76,77]

Dobro su poznate i literarne vrijednosti Bože Peričića. Bio je vrstan putopisac. U njegove uspjelije putopise spada i onaj s puta po Bosni[3] te s puta na Prvi kongres liječnika i prirodnjaka 1904. u Beogradu.[27] Taj putopis koji se čita s velikim zanimanjem slikovito prikazuje ono vrijeme, sredinu i ljude te razjašnjava mnoga pitanja. Među poznatija njegova djela iz publicističke djelatnosti spadaju i biografije poznatih suvremenika s kojima je autor dolazio u dodir, prijateljevao ili surađivao. Zbir tih biografija koje je skupio autor pod naslovom »Mile sjene« objavljen je u Šibeniku 1990. godine zahvaljujući dr. Stjepanu Sirovici.[3] Tu su članci posvećeni dr. Josipu Jurju Strossmayeru, Jeanu Martinu Charcotu, Theodoru Billrothu, Louisu Pasteuru, Manfredu Borelliju, Emanuelu Luxardu, Frani Buliću, Anti Trumbiću itd.

Kao ljubitelj lijepe književnosti u Narodnome je listu napisao prikaze nekih manje poznatih, a i značajnih francuskih pisaca s kraja prošlog stoljeća.[76] S engleskog je preveo i objavio predavanje Theodora Roosevelta, održano na Sorbonni 1910. godine »O dužnosti građana u republici«. Ovime je Peričić bio jedan od prvih u nas koji je upozorio na značaj budućega velikog američkog predsjednika.[10] Engleski je jezik relativno kasno savladao, ali ga je toliko snažno zavolio da se zanio u čitanje engleske literature, posebno Shakespearea. Osobiti je trud uložio u prijevod »Hamleta«. Poslije starijih liječnika Demetera i Šporera,[74] to je bio treći liječnik prevoditelj ovoga snažnoga djela. Dr. Perković u »Tribuni«[79] 1936. kaže: *»Nastojao je i uspjeo sačuvati sav čar, svu draž izvornika. Prijevod dr. Peričića, koliko ja mogu da prosudim, uporedivši ga sa drugim našim prijevodima odskače za tri koplja u visinu....bio je traduttore, non tradittore (prevodilac, ne izdajica).«*

I što reći na kraju o ovom velikanu? Najbolje je navesti riječi njegovih suvremenika.[79] *»Čovjek koji je primio naslijeđe Platonova prevodioca, koji je lebdio između proučavanja teškog medicinskog problema i pronicanja u dubinu misli Shakespeareova Hamleta... posjeduje samonikle, naslijeđene i samoobrađene nagone kao humanost, moralni osjećaj, poštenje, autodisciplinu i pravednost.Tim će duševnim odlikama dr Peričić daleko nadmašiti liječnika dr Peričića, jer će znamenitih liječnika biti uvjek mnogo, više nego li značajnih ljudi…«*

»Bio je čovjek koji je znao da se iz redova prostog seoskog naroda popne do najblagorodnijeg plemstva, do plemstva srca i uma... Čovjek u punom smislu riječi.«

I na kraju, promatrajući opus ovog velikog liječnika, humanista i polihistora, smatramo nužnim još jednom naglasiti kako je dr. Božo Peričić bio neosporno jedno od najvećih imena naše medicine. Razmišljajući o uvjetima, maloj sredini i vremenu u kojem je radio, njegovo nam pionirsko djelo postaje još veće. Činjenica je nažalost, kako smo i kazali, da naši liječnici a šira javnost pogotovo i ne znaju gotovo ništa o njegovu djelu, kao i o mnogim drugim zaslužnim liječnicima. To je bio i jedan od poticaja za objavu ovoga rada. Pa gotovo da je više poznat u svijetu nego u nas.[80] Vjerujem da bi bar neka od naših ustanova, dvorana, zaklada ili nagrada mogla nositi njegovo ime. Smatramo to dugom prema njemu, a i drugim našim velikanima. Oni su gradili temelje onoga što mi danas uživamo i imamo. Na poznavanju i poštovanju naše prošlosti leži i snaga naše budućnosti.

LITERATURA

1. *Perović S.* Život i djelo dr Bože Peričića, Medicus 1992;1(2):211–23.
2. *Grmek MD.* Medicinska enciklopedija, Jugoslavenski leksikografski zavod, Zagreb, 1963; Svezak 7, str. 673.
3. *Peričić B.* Mile sjene. Nadopunio i tiskao S. Sirovica, Šibenik 1990.
4. *Perović S, Sirovica S.* Dr B. Perčić – život i djelo. Plantakgraf, Zadar, 1999.
5. *Perović S.* Doba u kojem je živio i radio Božo Peričić. U ref. 4, str. 15–28.
6. *Perović S.* Mladi dani Bože Peričića. U 4, str. 9–14.
7. *Sirovica S.* Osam šibenskih godina dr Bože Peričića (1889.–1897.). U 4, str. 29–66.
8. *Zanella S.* Dr Božo Peričić. Liječ Vjesn 1947;69:66–9.
9. *Zanella S.* Jedan značajan jubilej, B. Peričić. Ars therapeutica, Zagreb, 1936; str. 483–7.
10. *Sirovica S.* Šibenski liječnici Peričić dr Božo – Lalić dr Nikola. ZLH Osnovna organizacija Šibenik, 1989.
11. *Perović S.* Utjecaj zlatnog doba šibenskog zdravstva na naš medicinski život i pedijatriju. V. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva. Paediatr Croat 2002;46(Supl 3):41–3.
12. *Škarica M.* Usmeno priopćenje, 1954.
13. *Botteri IH.* Božo Peričić. Prigodom 70-godišnjice. Liječ Vjesn 1935;57: 551–2.
14. *Machiedo J.* Pedeset godina šibenske bolnice. U Spomen-knjizi o pedesetogodišnjici banovinske bolnice u Šibeniku, Šibenik, 1933, str. 7.
15. *Peričić B.* Kao mlad ljekar u šibenskoj bolnici, ibidem, str. 53.
16. *Šercer A.* Dr Božo Peričić. Ljetopis Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti 1939. Str. 131.
17. *Lalić N.* Peričić B. Liječnički izvještaj Zemaljske bolnice u Šibeniku za godinu 1893. i 1894, Zagreb, 1895.
18. *Lalić N.* Peričić B. Beitrag zur Kenntnis der Echinokokkenkrankheit des Menschen, Wiener med Presse, 1897;30–31:282.
19. *Lalić N.* Peričić B. Izvještaj o operacijama izvedenim u Zemaljskoj bolnici u Šibeniku kroz 1895.–1896., Zagreb, 1897.
20. *Peričić B.* Erfahrungen uber die Syphilis nach Beobachtungen an der Landbevollkerung in Dalmatien. Predavanje održano na V. kongresu Njemačkog dermatovenerološkog društva, Graz, 23.–25 IX 1895.
21. *Peričić B.* Zur Kenntnis des sogenennten Skerlievo in Dalmatien. Wiener klin Wochenschr 1892;51–52:91.
22. *Thaller L.* Škrljevo u Državnom arhivu u Zagrebu. Liječ Vjesn 1947;69: 46–7.
23. *Kraljević Lj, Tomaseo I.* Božo Peričić (1865.–1947.) kao kirurg. U 4, str. 105–12.
24. *Batinica J.* Razvitak kirurškog odjela i rad kirurške službe Medicinskog centra u Šibeniku. Liječ Vjesn 1974;96:569.
25. *Peričić B.* O toku bolesti i postupku kod perforacije ehinokokove ciste. Liječ Vjesn 1930;52:610–40.
26. *Peričić B, Lalić N.* Berichte uber die chirurgischen Operationen welche wahrend des Trianiums Juli 1890. – Juli 1893. in Landesspital zu Sebenico ausgefuhrt wurden. Zagreb, 1893.
27. *Peričić B.* Put u Beograd. Narodni list XLIII, 1904, br. 87.
28. *Peričić B.* Klinički i statistički podaci o ehinokokovoj bolesti u Dalmaciji. Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka, Beograd, 5.–7. IX 1904.
29. *Batinica J.* Služba za kirurške bolesti. U 100 godina šibenske bolnice. Šibenik, 1983.
30. *Peričić B.* O toku bolesti kod perforacije ehinokokove ciste. IV. jugoslavenski kongres za operativnu medicinu. Split, 1930.
31. *Peričić B.* Sur le traitement de kystes hydatiques au poumon. Paris medical 1923;49:214–6.
32. *Lalić N, Peričić B.* Liječnički izvještaj Opće bolnice u Šibeniku za godine 1893. i 1894. Zagreb, 1895.
33. *Pasini J.* Historijat bolnice u Šibeniku. Liječ Vjesn 1957;59:458.
34. *Sirovica S.* Stoljeće šibenske psihijatrije. Šibenik, 1983.
35. *Strpić Petar.* Usmeno priopćenje. Zadar, 1948.
36. *Peričić B.* Neka pitanja o našim bolnicama. Narodni list, 1900. Br. 23 i 24. Izdano i kao samostalno izdanje.
37. *Peričić B.* The hydatid tremor an the treatment of hydatid cysts. Liječ Vjesn 1927;47:729.

38. *Peričić B*. Zur Diagnose und Behandlung der Echinokokkenkrankheit des Menschen. Wiener klin Wochenschr 1928;41:1647–51.
39. *Peričić B*. Die Behandlung des Milzsbrand. Med Klin 1929;35.
40. *Peričić B*. The treatment of malignant pustule (anthrax). Liječ Vjesn 1929; 46:421.
41. *Lalić N, Peričić B*. Liječnički izvještaj Obće javne zemaljske bolnice u Šibeniku za godine 1891. i 1892. Zagreb, 1893.
42. *Peričić B*. Orchidopexie nach Hahn. Wiener med Presse 1904;38:1.
43. *Peričić B*. Kirurško liječenje perikarditide. Liječ Vjesn 1905;27:159.
44. *Peričić B*. Zdravstvene prilike u Dalmaciji. Smotra dalmatinska br. 31, 32, 35. Zadar, 1890.
45. *Sasso B*. Služba za zaštitu vida. U 100-godišnjica Šibenske bolnice, Šibenik, 1983. 46. Peričić B. Njega bolesnika i prva pomoć u nezgodama. Zadar, 1914.
47. *Peričić B*. Izvještaj o V. kongresu Njemačkog dermatovenerološkog društva u Gradcu 23–25. IX 1985. Liječ Vjesn 1895;17:113.
48. *Peričić B*. Pemphigus vulgaris malignus. Liječ Vjesn 1985;17:113.
49. *Peričić B*. Keratoma palmare et plantare hereditarium. Liječ Vjesn 1897; 19:255.
50. *Jelić R*. Zdravstvo u Zadru i njegovu području. Izdavač Narodni list, Zadar, 1978. 51. Peričić B. O ukinuću pokrajinskih nahodišta. Zadar, 1901.
52. *Dugački V*. Zasluge dr Bože Peričića za hrvatsko medicinsko nazivlje. U 4, str. 113–22. 53. Anonimni autor. Dr B. Peričić, Medicinski rječnik njemačkog i hrvatskog jezika. Liječ Vjesn 1906;28:274.
54. *Čačković M, Peričić B*. Medicinski rječnik hrvatskoga i njemačkoga jezika. Liječ Vjesn 1920;42:69–70.
55. *Peričić B*. Malo medicinske terminologije. Liječ Vjesn 1928; Glasnik, prilog 2/3:31.
56. *Peričić B*. Razgovor o hrvatskom medicinskom nazivlju. Liječ Vjesn 1912;34:13–5.
57. *Peričić B*. Razgovor o hrvatskom medicinskom nazivlju. Liječ Vjesn 1912;34:145–7.
58. *Peričić B*. Medicinski fakultet na hrvatskom sveučilištu. Liječ Vjesn 1917; 39:114.
59. *Peričić B*. Prigodom otvaranja Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Narodni list 1918, god. 58, br. 4.
60. *Peričić B*. Medicinski fakultet na zagrebačkom sveučilištu. Ibidem, 9. XII 1893.
61. *Grmek MD*. Pregled povijesti zdravstvenih prilika u Zadru. Liječ Vjesn. 1950;72:178.
62. *Jelić R*. Zadranin Frederik Grisogono, liječnik i učenjak. Liječ Vjesn 1972;4:89.
63. *Sirovica S*. Dr Božo Peričić – splitsko razdoblje života i rada (1921.–1947.). U 4, str. 79–112.
64. Intimna proslava 70-godišnjice dra Bože Peričića. Novo doba, Split, 7 XII 1935.
65. Jedna sedamdesetogodišnjica. Novo doba, Split, 14. prosinca 1935.
66. *Machiedo J*. Dr Božo Peričić. Tribuna, Šibenik, 29. travnja 1936.
67. *Perović S*. Ugledni nastavnici i ravnatelji zadarske primaljske škole 1821–1950. U Jamnicki M. 175 godina od početka rada Primaljske škole. Zadar 1996.
68. *Peričić B*. Glavni sanitetski savjet. Liječ Vjesn 1927; Prilog br. 5:154–6.
69. *Juretić M*. Splitsko razdoblje Bože Peričića. Med An 1992;18:303–10.
70. *Grmek MD*. Zdravstvo starog Šibenika. U 75-godišnjica Opće bolnice Šibenik. Šibenik, 1951.
71. *Peričić B*. Liječnici vještaci u Jukićevoj raspravi. Narodni list, Zadar, 1912; br. 82.
72. *Sirovica S*. Psihijatrijsko vještvo i politika. U 4, str. 131–71.
73. *Perović S*. Liječnici, posebno pedijatri u slobodno vrijeme, Paediatr croat 1996;40;23–7.
74. *Peričić Š*. Dr Božo Peričić kao kulturni i društveni radnik. U 4, str. 123–30.
75. *Stalio I*. 70. obljetnica života dr B. Peričića. Jadranski dnevnik, Split, 1935, br. 305.
76. *Škarica M*. Zadarski liječnici. Radovi Instituta JAZU u Zadru. Zagreb, 1955, str. 159.
77. Starohrvatska prosvjeta. God II, br. 1. Knin, 1896, str. 63.
78. *Juretić M*. Iz obiteljskog arhiva obitelji Peričić.
79. *Perković M*. Dr Božo Peričić. Tribuna Šibenik. God. IV. Br 360, 1936, str. 1.
80. Biographisches Lexicon der hervorragenden Aerzte der letzten funfzig Jahre. Berlin-Wien, 1932.

Pismo uredniku
Letter to the Editor

NOVOSTI U LIJEČENJU HIPERFOSFATEMIJE

NEWS IN THE TREATMENT OF HYPERPHOSPHATEMIA

Poštovana gospođo urednice,

Bolesnici s kroničnim progresivnim bolestima bubrega imaju visoku stopu pobolijevanja od srčanožilnih bolesti. U bolesnika s uremijskim sindromom rizik smrti od infarkta miokarda, popuštanja srca ili moždanog udara, veći je za 10 do 20 puta od onoga u općoj populaciji.[1,2] Zbog toga je vrlo važno upoznati sve patofiziološke mehanizme odgovorne za visoki srčanožilni rizik bolesnika s kroničnim progresivnim bolestima bubrega i poduzeti mjere za njihovo sprečavanje i pravodobno liječenje.

Jedna od posljedica kroničnih progresivnih bolesti bubrega jest narušavanje ravnoteže kalcija i fosfora do kojeg dolazi usporedo sa slabljenjem funkcije bubrega.[3] U ranom stadiju zatajenja bubrega dolazi do sniženja koncentracije kalcitriola i umjerenog pada razine ioniziranog kalcija u serumu, kao i do povećanja sinteze i lučenja parathormona (PTH). U uznapredovalim stadijima kroničnog zatajenja bubrežne funkcije smanjena je ekspresija vitamina D i receptora za kalcij, što pridonosi rezistenciji paratiroidnih žlijezda na ionako nižu koncentraciju kalcitriola i kalcija u serumu te dovodi do hipersekrecije PTH. Istodobno i neovisno o ovim učincima zbog bubrežnog zatajenja dolazi do nakupljanja fosfata u organizmu (smanjeno izlučivanje fosfata mokraćom uz uobičajeni unos hranom). Hiperfosfatemija pospješuje hiperplaziju paratiroidnih žlijezda, sintezu i izlučivanje PTH. U posljednjih desetak godina otkriveno je da visoka razina fosfata u serumu može povećati ekspresiju transformirajućeg čimbenika rasta α (engl. transforming growth factor-α, TGF-α) u stanicama paratiroidnih žlijezda aktiviranjem kaskade protein kinaze,[4] dok hipofosfatemija ima suprotni učinak.

Danas postoje brojni eksperimentalni i klinički dokazi o pogubnom utjecaju poremećenog metabolizma kalcija i fosfora odnosno hiperfosfatemije u uremiji na nastanak bolesti kosti i zglobova, izvankoštanih kalcifikata u mekim tkivima (krvne žile, srce, pluća, bubrezi) i CV srčanožilnih bolesti.[5–7] Do odlaganja kalcija u tkivu dolazi u prisutnosti hiperfosfatemije (P>1,4 mmol/l), već u ranim stadijima kronične progresivne bolesti bubrega. Radi se o aktivnom procesu koji kontroliraju molekularni i genetički činitelji. U procesu ulaska fosfata u glatke mišićne stanice krvnih žila posreduje kotransportni sustav ovisan o natriju (engl. sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1), a nakon ekspresije osteogenoga gena (Cbfal, osteopontina i osteokalcina) povećava se lučenje bjelančevina koje vežu kalcij, alkalne fosfataze, vezikula u matriksu i izvanstaničnog matriksa koji je bogat kolagenom i započinje aktivno odlaganje kalcija u stijenke krvnih žila. Ishod procesa je promjena fenotipa krvožilne u koštanu stanicu.[8,9] Do stvaranja kalcifikata u aterosklerotski promijenjenim krvnim žilama može doći i pri normalnoj koncentraciji izvanstaničnog fosfora, a taj proces zbiva se pod utjecajem trombocitnog činitelja rasta (engl. platelet-derived growth factor, PDGF).[10] Aterosklerotske promjene, često neprimjerene dobi uremičara, posljedica su brojnih činitelja među kojima važno mjesto zauzimaju dislipidemija i oksidativni stres. Usprkos obično normalnoj ili približno normalnoj koncentraciji kolesterola male gustoće (LDL-K), hemodijalizirani bolesnici obično imaju povišenu koncentraciju oksidiranog LDL-K, triglicerida (TG) i lipoproteina(a)/(Lp(a)/, sniženu koncentraciju kolesterola velike gustoće (HDL-K) i trigliceridima bogatog kolesterola vrlo male gustoće (VLDL-K).[11] Bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imaju aterogeniji profil lipida od hemodijaliziranih bolesnika, a značajke su mu visoka koncentracija neoksidiranog i oksidiranog LDL-K, TG, Lp(a) i apolipoproteina B, kao i niska koncentracija HDL-K.[12] Uspješno liječenje dislipidemije može bitno smanjiti rizik nastanka srčanožilnih bolesti u dijaliziranih bolesnika. Iako je ateroskleoza najčešći uzrok srčanožilnih bolesti uremičara, ona je samo jedan strukturni oblik odgovora na metaboličke i hemodinamske poremećaje koji se događaju istodobno sa starenjem organizma.Zbog hemodinamskih i metaboličkih poremećaja u uremiji dolazi do neokluzivne pregradnje krvnih žila koje postaju krute. Radi se o procesu arterioskleroze, u kojem za razliku od ateroskleroze, ne nastaju aterosklerotski plakovi, a zahvaća velike krvne žile. Arterioskleroza aorte i njezinih velikih ogranaka glavni su uzrok povišenog tlaka u lijevoj klijetki, hipertrofije lijeve klijetke (HLK) i nenormalne prokrvljenosti koronarnih krvnih žila.[13] Ateroskleroza i arterioskleroza često se javljaju istodobno u uremičara, a u velikom postotku postoje i kalcifikati u intimi i mediji.[14]

Ateroskleroza, arterioskleroza, srčani i krvožilni kalcifikati bitno pridonose visokoj stopi poboljevanja i smrtnosti od zatajenja srca, infarkta miokarda i moždanog udara, zbog čega liječenje hiperfosfatemije (tablica 1), uz pretpostavku da su poduzete mjere za suzbijanje drugih tradicionalnih činitelja srčanožilnih rizika (posebno dislipidemije i arterijske hipertenzije), predstavlja ključ prevencije od srčanožilnih bolesti uremičara.

Dijeta s ograničenim unosom fosfata i adekvatna dijaliza važne su sastavnice liječenja hiperfosfatemije, ali uz njih u većine bolesnika treba uključiti vezače fosfata. Uzimanje na usta ili intravensko davanje vitamina D korisna je metoda liječenja sekundarnog hiperparatiroidizma,[15] koja istodobno može povećati apsorpciju kalcija i fosfora u crijevima i posredno pridonijeti nastanku krvožilnih kalcifikata. Dobri rezultati u liječenju hiperfosfatemije mogu se postići davanjem lijekova koji vežu fosfor u crijevima, od kojih neki sadržavaju alumi-

Tablica 1. *Mogućnosti liječenja hiperfosfatemije i sekundarnog hiperparatiroidizma u bolesnika s progresivnim bubrežnim bolestima i uremijom*
Table 1. *Management of hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism in patients with progressive renal disease and uremia*

Optimalno udešavanje učestalosti i trajanja dijalize (adekvatna dijaliza) Optimal adjustment of frequency and duration of dialysis (adequate dialysis)
Dijeta s ograničenim unosom fosfata Diet with limited phosphate intake
Liječenje metabolitima vitamina D (na usta ili intravenski) Treatment with vitamin D metabolites (oral or intravenous)
Vezači fosfata (na usta) / Phosphate binders (oral) – soli aluminija / aluminum salts – soli kalcija / calcium salts – soli magnezija / magnesium salts – sevelamer

nij, a drugi kalcij. Lijekovi koji sadržavaju aluminij imaju ograničenu vrijednost u liječenju hiperfosfatemije zbog toksičnih svojstava aluminija koji se akumulira u organizmu uremičara.[16,17] Vezači fosfora koji sadržavaju kalcij mogu značajno povisiti razinu kalcija u serumu i pridonijeti nastanku kalcifikata u mekim tkivima.[18] Cilj liječenja poremećaja metabolizma fosfora i kalcija u bolesnika s progresivnim bubrežnim bolestima i uremičara je učinkovito i sigurno sniženje koncentracije fosfata i umnoška kalcija i fosfora, a da pri tome ne dođe do povišenja razine kalcija i da se ne poveća mogućnost nastanka kalcifikata u mekim tkivima.

Rezultati eksperimentalnih, kao i najnovijih kliničkih istraživanja, pokazali su da veliko značenje u liječenju poremećaja metabolizma kalcija i fosfora u bolesnika s progresivnim bubrežnim bolestima i posebno uremijom, mogu imati lijekovi koji vežu fosfor, ali ne sadržavaju metale ili kalcij. Prvi vezač fosfata koji je uspješno premostio tradicionalna ograničenja u liječenju hiperfosfatemije i sekundarnog hiperparatiroidizma je sevelamer (Renagel, Genzyme, SAD). Radi se o lijeku koji se ne apsorbira iz probavne cijevi, otporan je na razgradnju u crijevima, ne sadržava soli kalcija niti aluminijski hidrogel, a veže fosfor.[19] Nakon uvođenja u kliničku uporabu pokazalo se da sevelamer jednako učinkovito kao kalcijev karbonat ili kalcijev acetat snižava koncentraciju fosfata u serumu, što vrijedi i za umnožak kalcija i fosfora, ali ima manje nuspojava, osigurava dobru kontrolu sekundarnog hiperparatiroidizma bez povišenja razine kalcija (čak i onda kada se rabi s metabolitima vitamina D) i snižava razinu serumskih urata.[20] Sevelamer, za razliku od drugih lijekova, koji vežu fosfate, može sniziti koncentraciju LDL-K za više od 30% i povećati koncentraciju HDL-K za 5–15%.[21,22] Chertow i sur.[21] ispitali su učinkovitost sevelamera u liječenju hiperfosfatemije kod 192 odrasla bolesnika na hemodijalizi. Tijekom 46 tjedana došlo je do bitnog ($p<0,0001$) smanjenja serumskih fosfata (prosječno sniženje bilo je 0,71±0,77 mmol/1), serumskog kalcija (prosječno sniženje bilo je 0,08±0,22 mmol/1) i umnoška kalcija i fosfora (prosječno sniženje bilo je 1,46±51,78 $mmol^2/l^2$), dok se koncentracija PTH nije značajnije promijenila. Došlo je do malog, ali značajnog porasta razine kalcija u serumu, no prosječna incidencija hiperkalcemija bila je manja od 2%.[21] U posebnoj studiji isti autori[23] ispitali su utjecaj dugotrajnog liječenja sevelamerom na elastičnost velikih arterija i kalcifikate u aorti i koronarnim arterijama. Uz pomoć kompjutorizirane tomografije sa snopom elektrona (EBT) utvrdili su da hemodijalizirani bolesnici liječeni sevelamerom imaju u odnosu na bolesnike liječene vezačem fosfata koji sadržava kalcijeve soli, bitno manji sadržaj kalcija u aorti i koronarnim arterijama, a elastičnost velikih arterija bila je očuvanija.[23] Guerin i sur.[24] dokazali su značajnu vezu između krvožilnih kalcifikata i epizoda hiperkalcemije. Utvrdili su da je učestalost epizoda hiperkalcemije u bolesnika bez kalcifikata odnosno s jednim, dva, tri ili četiri kalcifikata u arterijama oko 8%, 10%, 18%, 36% i 42%.[24] U hemodijaliziranih bolesnika dokazana je veza kalcifikata u koronarnim arterijama s višom dobi, muškim spolom, bijelom rasom, šećernom bolesti, razinom kalcija i fosfata u serumu.[25] Povećanje razine serumskog kalcija za 0,12 mmol/1 i serumskog fosfora za 0,32 mmol/1, imalo je jednak učinak na kalcificiranje krvnih žila kao 30 mj. dijalize.[25] Vezači fosfata koji sadržavaju soli kalcija mogu podići razinu serumskog kalcija i prema rezultatima novih istraživanja povećati mogućnost nastanka kalcifikata u krvnim žilama. Goodman i sur.[26] pokazali su u adolescenata i mladih ljudi liječenih dijalizom vezu između nastanka kalcifikata u koronarnim arterijama i doze vezača fosfata sa solima kalcija koji je uzet na usta. Bolesnici koji su uzimali lijek s prosječno 1,35, 1,5, 1,84 i 2,18 g elementarnog kalcija, imali su 0, 1, 2, 3 i 4 krvožilna kalcifikata.[26] U bolesnika liječenih sevelamerom možemo očekivati da blagotvorni učinci lijeka na razinu fosfata i kalcija smanje obujam kalcifikata u koronarnim arterijama i smanje rizik od nastanka manifestne koronarne bolesti.[22]

Proširenost kalcifikata i rigidnost arterija nezavisni su pretkazatelji smrtnosti. Postoje jasni dokazi da svi postupci (npr. liječenje arterijske hipertenzije, pothranjenosti, upale i ispravak bubrežne anemije) kojima se može poboljšati rastegljivost arterija, a time spriječiti nastanak ili izazvati regresija HLK, smanjuju stopu poboljevanja i smrtnosti uremičara od srčanožilnih bolesti.[27,28] Za sada nema nedvojbenih dokaza da uporaba sevelamera utječe na HLK, ali ima pokazatelja da lijek pozitivno utječe na održavanje elastičnosti arterija, smanjuje sadržaj kalcija u stijenci krvnih žila i poboljšava izglede bolesnika za preživljenje.[14]

Dislipidemija je važan činitelj rizika srčanožilnih bolesti. Dokazano je da liječenje poremećaja lipida u općoj populaciji bitno smanjuje stopu poboljevanja i smrtnosti od srčanožilnih bolest. Brojni su dokazi o dislipidemiji bolesnika s kroničnom progresivnom bolesti bubrega, kao i o specifičnim nenormalnostima u koncentraciji i omjeru pojedinih lipoproteina u uremičara koji su liječeni hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili transplantacijom bubrega.[11,12] Nedavno su Selingel i sur.[30] objavili da liječenje hemodijaliziranih bolesnika statinima bitno smanjuje srčanožilnu i opću smrtnost. Liječenje hipolipemicima treba biti agresivno, a cilj je da se koncentracija LDL-K smanji ispod 2,6 mmol/l.[31] Zbog povećanja troška liječenja, većeg broja lijekova i nesuradljivosti, hipolipemici, a posebno statini, nisu do danas postali neizostavni dio terapije dijaliziranih i transplantiranih bolesnika. Uporaba jednoga lijeka kao što je sevelamer, koji može kontrolirati hiperfosfatemiju, smanjiti krvožilne kalcifikate, sniziti koncentraciju LDL-K i povisiti koncentraciju HDL-K te pozitivno utjecati na neke oblike mikroupalnog procesa, zanimljiva je mogućnost liječenja koju treba detaljno razmotriti u budućnosti.

Za sada poredbene prednosti sevelamera u odnosu na kalcijev karbonat u Republici Hrvatskoj možemo iskoristiti u dijaliziranih bolesnika u kojih hiperfosfatemiju nije moguće regulirati bez obzira na adekvatnu dijalizu, pridržavanje ograničenja u prehrani i liječenju primjerenim dozama metabolita vitamina D i vezačima fosfata koji sadržavaju soli kalcija. Bolesnici lijek mogu dobiti putem dnevne bolnice, a nakon što bolnička komisija za lijekove potvrdi opravdanost njegove uporabe.

Petar Kes i Nikolina Bašić-Jukić
Zavod za dijalizu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MI*. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(Suppl 3): S112–59.
2. *Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G i sur*. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. 2000;58:353–62.
3. *Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez i sur*. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. Kidney Int 1990(Suppl);29:S41–S7.
4. *Slatopolsky E, Brown A, Dusso A*. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2001;37(Suppl 2): S54–S7.
5. *Block GA, Port FK*. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. Am J Kidney Dis 2000;35:1226–37.
6. *Drüeke TB, Touam M, Thornley-Brown D, Rostand SG*. Extraskeletal calcification in patients with chronic kidney failure. Adv Nephrol Necker Hosp 2000;30:333–56.
7. *Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK*. Association of elevated serum PO_4, $Ca \times PO_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001;12:2131–8.
8. *Giachelli CM*. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. J Am Soc Nephrol 2003;14:5305–59.
9. *Jono S, McKee MD, Murry CE i sur*. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res 2000;87:E10–E7.

10. *Giachelli CM, Jono S. Shioi A i sur*. Vascular calcification and inorganic phosphate. Am J Kidney Dis 2001;38(Suppl 1):S34–S7.
11. *Kes P, Reiner Ž, Brunetta B*. Poremećaji lipoproteina u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu dijalizi. Liječ Vjesn 2002;124:372–7.
12. *Kes P*. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephritic syndrome and dialysis. Acta Med Croatica 2001;55:177–86.
13. *Kes P, Druško Đ, Šefer S*. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta clin Croat 1998;37:41–50.
14. *London GM*. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. JASN 2003;14:5305–S9.
15. *Drüeke TB*. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D derivatives. Am J Kid Dis 37 2001(Suppl 2);S58–S61.
16. *Kates DM, Andress DL*. Control of hyperphosphatemia in renal failure: Role of aluminum. Semin Dial 1996;9:310–5.
17. *Kes P, Pasini J*. Aluminium toxicity in dialysis patients. Acta clin Croat 1998;37:207–18.
18. *Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD i sur*. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000;342:1478–83.
19. *Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E*. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium × phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2907–14.
20. *Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA*. Effect of Renagel®, a nonabsorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphate, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2303–10.
21. *Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA*. Renagel©, a nonabsorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone: The Renagel Study Group. Kidney Int 1999;55: 299–307.
22. *Chertow GM*. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2003;14:S310–4.
23. *Chertow GM, Burke SK, Raggi P*. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002;62:245–52.
24. *Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F*. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1014–21.
25. *Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S i sur*. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 2002;39:695–701.
26. *Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD i sur*. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000;342:1478–83.
27. *London GM, Marchais SJ, Guérin AP i sur*. Inflammation, arteriosclerosis and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. Kidney Int 2003; 63(Suppl 84):88–93.
28. *London GM, Pannier B, Guérin AP i sur*. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. J Am Soc Nephrol 2001;12:2759–67.
29. *Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ i sur*. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 1995;91:2528–40.
30. *Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL i sur*. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int 2002; 61:297–304.
31. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl 3):S1–S91.

Vijesti
News

3rd Dubrovnik International Conference on Multiple Sclerosis

Hotel »Excelsior«, Dubrovnik, 18.–21. svibnja 2005.

Organizatori: Prof. dr. sc. Vesna V. Brinar, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC-a u Zagrebu, dr. sc. Saša Šega Jazbec, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC-a u Ljubljani i prof. dr. Charles M. Poser, Harvard Medical School, Boston, SAD

Krajnji rok za slanje sažetaka: 15. 4. 2005.

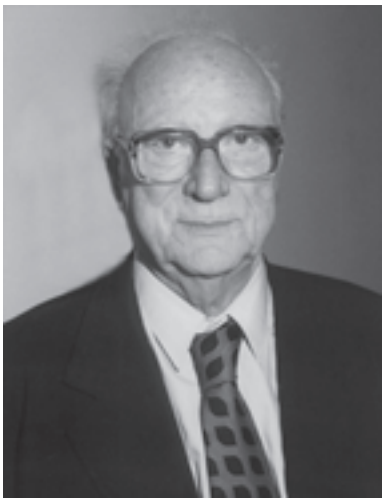
Osoba za kontakt: Prof. dr. sc. Vesna V. Brinar, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb
tel. 01/2388-372; fax: 01/2421-846; e-mail: ms mef.hr

Kotizacija: prije 15. 3. 2005. – specijalisti: 250 eura, specijalizanti: 100 eura
nakon 15. 3. 2005. – specijalisti: 300 eura, specijalizanti: 125 eura

Obrazac za prijavu sudjelovanja možete naći na web stranici: www.multipla.hr

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Ivan Šimonović
(1924. – 2004.)



Prof. dr. sc. Ivan Šimonović, utemeljitelj nuklearne medicine na ovim prostorima i dugogodišnji predstojnik i osnivač Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a i Medicinskog fakulteta u Zagrebu preminuo je 10. veljače 2004. god.

Prof. dr. sc. Ivan Šimonović rođen je u Zagrebu 1924. god. Školovao se u Zagrebu gdje je diplomirao 1949. god. na Medicinskom fakultetu, a tu je i doktorirao 1963. god. Habilitirao je 1964. god., a redoviti profesor postao je 1971. Specijalizaciju iz interne medicine završio je 1956, a nuklearne medicine 1976. Dodatno obrazovanje iz područja preventivne i interne medicine, te nuklearne medicine stekao je u Ženevi 1950/51. odnosno u Londonu 1957/58.

Bio je čovjek koji nije volio utrte staze, koji je uvijek tražio drugačija rješenja od onih očekivanih. Svoju medicinsku karijeru Ivan Šimonović započeo je kao internist sa sklonostima za hematologiju i tu bi vjerojatno ostao da nije bilo njegova nemirnog duha. Upustio se u avanturu koju su tada neodređeno nazivali »primjena radioizotopa u medicini«, a koja je danas prerasla u nuklearnu medicinu, novu medicinsku struku i znanstveno područje. Da bi u avanturu krenuo, skupio je tadašnja znanja u zemlji i inozemstvu, ali tu nije stao, nego je u srpnju 1959. god. osnovao prvi radioizotopni odjel s 10 djelatnika na čelu s njim. Započeo je primjenom radionuklida u dijagnostici i liječenju bolesti štitnjače. Teško je tada bilo vjerovati da će taj odjel 1974. postati Klinički zavod te zapošljavati više od 100 djelatnika. Zahvaljujući njegovu zalaganju, zavod za nuklearnu medicinu postaje vodeći Zavod u bivšoj Jugoslaviji i može se bez pretjerivanja reći da ga je prof. dr. sc. I. Šimonović doveo u sam vrh nuklearne medicine u međunarodnim razmjerima. Taj je Zavod imao 103 suradnika, od toga 39 s akademskom spremom. Prof. Šimonović je uveo na ove prostore novu znanstvenu disciplinu – nuklearnu medicinu – te osnovao vodeću i međunarodno priznatu znanstvenu i stručnu ustanovu u zemlji – Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja. Pomogao je stvaranje brojnih odjela nuklearne medicine u Hrvatskoj i cijeloj Jugoslaviji. U »Šimonovićvu« Zavodu za nuklearnu medicinu odgajaju se kadrovi ne samo za Hrvatsku već i za druge centre u regiji. Stvarao se očito jedan »otok natprosječnosti«, intelektualna klima koja je bila pogodna i za znanstveni i za medicinski rad. Osobnim zalaganjem, samoprijegorom, uporan i potpuno predan svojoj misiji prof. Šimonović je realizirao ideju o primjeni atomske energije i radioaktivnih indikatora u medicini. Postepeno se stvarala nova i korisna, vijabilna i propulzivna medicinska struka, integrirana u suvremenu medicinu.

Njegova vizija došla je do pune realizacije 1974. god. kad je na njegovu inicijativu osnovana nova specijalizacija – nuklearna medicina, najprije u Hrvatskoj, a potom i u cijeloj Jugoslaviji. Nuklearna medicina danas zauzima ravnopravno mjesto u obitelji kliničkih specijalizacija. Kao ni u jednoj drugoj medicinskoj specijalizaciji razvio je interdisciplinarni timski rad tako da je to i danas posebnost ove medicinske grane. Uveo je poslijediplomski studij iz nuklearne medicine te odgojio niz vrsnih kadrova u tom području. Svi kadrovi kojima raspolažemo na tom području, a koje je doista jedno od rijetkih u kojima držimo priključak s vodećom svjetskom znanošću – neposredno ili posredno bili su njegovi učenici. Osnovao je u svom zavodu Znanstvenu jedinicu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja. U toj jedinici stručnjaci različitih profila u timskom radu sudjeluju u realizaciji znanstvenih projekata. Njegova je zasluga što je uočio kako je upravo takav pristup preduvjet za znanstveni i stručni napredak ovog područja. Od samog osnutka nuklearne medicine kao znanosti, preko prof. dr. sc. I. Šimonovića uključili smo se u njezin vrh. To nije imalo samo znanstvene implikacije, nego je imalo kao posljedicu i izuzetnu brzinu primjene svjetskih dostignuća na području nuklearne medicine u našoj sredini.

Početkom 80-tih godina njegova dalekovidnost je ponovno došla do izražaja kada je nas mlađe zainteresirao za novo područje, zaštitu od zračenja u akcidentalnim uvjetima. To područje postalo je značajan dio djelatnosti našeg Zavoda po kojem smo preko Centra za radijacijsku medicinu uz dijagnostičku i terapijsku nuklearnu medicinu poznati u svijetu.

Prof. Šimonović bio je inicijator osnivanja Udruženja nuklearne medicine u Jugoslaviji te prvi predsjednik tog Udruženja. Bio je dugogodišnji predsjednik Sekcije za nuklearnu medicinu Zbora liječnika Hrvatske. Godinama je bio član Stručne komisije za nuklearnu medicinu Savezne komisije za nuklearnu energiju i predsjednik Komisije za ocjenu istraživačkih elaborata.

Bio je inicijator osnutka udruženja »European Society for Nuclear Medicine« i član povjerenstva za prijam novih članova. Tijekom osam godina bio je član Uredničkog odbora časopisa »European Journal of Nuclear Medicine« i član Udruženja »American Society for Nuclear Medicine« te ekspert Međunarodne agencije za nuklearnu energiju.

Sudjelovao je u svim oblicima nastave na Medicinskom, Farmaceutsko-biokemijskom i Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, kao i u nizu tečajeva za usavršavanje liječnika opće medicine i liječnika internista. Brojne generacije studenata sjećaju se njegovih izvanredno zanimljivih predavanja. Studenti su rado dolazili na predavanja, što sigurno govori o njegovoj kvaliteti

kao nastavnika. Aktivno i borbeno djelovao je u vijećima i povjerenstvima Fakulteta, a osobito mnogo truda unio je kao predsjednik u Odboru za doktorate, gdje se godinama uporno borio za to da doktorati znanosti to zaista i budu.

Bio je znanstvenik koji je objavio 180 publikacija, a citiran je više od 300 puta u Science Citation Index. Bio je voditelj 44-ju znanstvenih projekata.

Vršio je niz odgovornih funkcija na Medicinskom fakultetu i u Znanstveno-nastavnom vijeću Medicinskog fakulteta. Bio je u dva mandata predsjednik predsjedništva Stručnog savjeta liječničkih društava Jugoslavije. U više mandata bio je član Odbora Sabora za dodjeljivanje godišnjih republičkih nagrada za znanstveni rad. Član je Stručne komisije za medicinu i biologiju Savezne komisije za nuklearnu energiju. Član je Komisije za dodjelu suglasnosti za rad Nuklearne elektrane Krško. Bio je predsjednik Zajednice za medicinu Sveučilišta u Zagrebu i predsjednik Matične komisije Sveučilišta u Zagrebu za područje medicine.

Za svoj je rad bio višestruko nagrađivan počevši s Rektorskom nagradom kao najbolji student do Republičke nagrade kao znanstvenik.

S ponosom možemo reći da smo mi njegovi učenici i suradnici nastavili njegovo djelo i pri donošenju odluka o daljem razvoju pokušali slijediti njegov način razmišljanja koji se mnogo puta pokazao ispravnim. Bio nam je uzor i putokaz, pa mu u ime njegovih učenika i suradnika zahvaljujemo na svemu što je učinio za promociju nuklearne medicine.

Istakli bismo, napokon, kako životni opus Ivana Šimonovića predstavlja primjer da se može postići gotovo nemoguće – osobnim zalaganjem, samoprijegorom, željeznom voljom i potpunom predanošću svojoj misiji. Unatoč ne baš povoljnim uvjetima naše sredine uspio je stvoriti »otok natprosječnosti« dajući izuzetan doprinos ne samo znanosti nego i njezinoj najhumanijoj mogućoj upotrebi – unapređenju ljudskog zdravlja.

Bio je liječnik, znanstvenik, vizionar, ali bio je i čovjek koji je volio život, koji se znao veseliti, poticati druge da se vesele i sudjelovati u veselju. Razumio je život i s njegove teške strane i uvijek je nama, svojim suradnicima, osobno i u okviru institucije iskreno pomagao.

Za sve Vam hvala, Profesore.

Prof. dr. sc. Damir Dodig
predstojnik Kliničkog zavoda za nuklearnu
medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Zagreb

Prof. dr. sc. Darko Ivančević
(1929. – 2004.)



Ovog proljeća (19. svibnja) izgubili smo još jednog velikana hrvatske nuklearne medicine prof. dr. sc. Darka Ivančevića.

Prof. dr. sc. Darko Ivančević rođen je u Zagrebu 1929. god., gdje je završio klasičnu gimnaziju i medicinski fakultet. Radio je kao liječnik opće medicine na otoku Rabu, a 1960. god. prihvatio poziv prof. dr. sc. I. Šimonovića i prof. dr. sc. A. Hahna da dođe na Rebro raditi kao asistent Interne klinike u tek osnovanom Radioizotopnom odjelu.

Prof. Ivančević započeo je s nuklearnom medicinom 1960. god. Bio je jedan od osnivača nuklearne medicine te postao prvi specijalist nuklearne medicine koji prethodno nije bio specijalist neke druge medicinske grane. Pune 34 godine svog života i rada proveo je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicine i zaštitu od zračenja, kojeg je bio suutemeljitelj i dugogodišnji trajni oslonac.

Školovao se na »Ruđeru Boškoviću«, u Vinči, u Međunarodnoj agenciji za atomsku energiju, a bio je i samouk jer je knjiška znanja pretakao u kliničku praksu.

Od početka se bavio raznim problemima dijagnostičke i terapijske primjene radionuklida. Radio je na uvođenju i razvoju novih metoda u toj novoj struci koja je tek krajem šezdesetih godina dobila svoje sadašnje ime – nuklearna medicina. Surađivao je u dijagnostici i liječenju tiroidnih bolesnika. Na našem prvom nuklearnomedicinskom sastanku koji je zagrebačka skupina organizirala u Hrvatskom liječničkom zboru u Zagrebu 1962. god. izvijestio je o manualnoj scintigrafiji štitnjače i to je bio prvi izvještaj o scintigrafiji u našoj zemlji. Na istom sastanku iznio je i svoja prva iskustva s radiokardiografijom koja će kasnije godinama biti područje njegova interesa. Godinu dana (1965/1966) radio je u kliničkom i istraživačkom laboratoriju Service Frédéric Joliot u Orsayu kraj Pariza. Magistrirao je 1966. g., a 1970. god. obranio doktorsku disertaciju. U Odjelu za nuklearnu medicinu i biofiziku Vanderbiltova sveučilišta u Nashvilleu u SAD-u boravio je 1973. god., gdje je radio na pulzatornom modelu centralne cirkulacije i kompjutorskim analizama radiokardiograma bolesnika s intrakardijalnim shuntom.

Objavio je 135 radova, a tekstovi koji pokrivaju veći dio nuklearne medicine uvršteni su mu u naše udžbenike i knjige: Interna medicina, Hematologija i transfuziologija, Kliničko ispitivanje lijekova, Radna sposobnost i invalidnost, Medicinska enciklopedija, Opća enciklopedija i u 6 inozemnih knjiga.

Od 1975. god. šef je odjela za funkcijska ispitivanja u Zavodu za nuklearnu medicinu. Bio je član Medicinskog i Centralnog savjeta KBC-a, a bio je i predstojnik Organizacijske jedinice Medicinskog fakulteta Zavod za nuklearnu medicinu. Posebno treba istaći da je prof. dr. sc. Ivančević od 1991. do 1994. god. bio predstojnik Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a. Zavod je vodio tijekom ratnih godina i uspio da se njegova kompleksna funkcija održi bez prekida. Upravo u tom razdoblju najbolje su se očitovale sve pozitivne karakteristike prof. dr. sc. D. Ivančevića, spremnost na dobru i konstruktivnu suradnju, marljivost i predanost radu, upornost, izdržljivost i njegov veliki radni kapacitet.

Fakultetska aktivnost prof. Ivančevića bila je mnogostruka. Prof. Ivančević je za docenta izabran 1980. g., za izvanrednog profesora 1983., g. a redovitog profesora 1987. g. Sudjelovao je u nastavi interne medicine, predavao nuklearnu medicinu u desetak poslijediplomskih studija na našem fakultetu, na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, na Višoj školi za inženjere medicinske radiologije i kliničke kemije. Radio je u povjerenstvima i odborima za doktorate, za nastavu, za znanost, za znanstveni rad studenata, u Etičkom povjerenstvu, vodio je Odbor za planove i programe poslijediplomskih studija i Radnu skupinu za poslijediplomske tečajeve u Povjerenstvu za trajno medicinsko usavršavanje. Tu je definirao tečajeve prve kategorije (s nastavnim tekstovima, ispitom i potvrdnicom) koji se posebno vrednuju i postepeno ugrađuju u naš sustav trajnog usavršavanja liječnika, a osobito je radio na razradi novoga nastavnog plana u kojem je nuklearna medicina prvi put postala nastavni predmet s 30 sati nastave i ispitom na zagrebačkom Medicinskom fakultetu.

Prof. dr. sc. D. Ivančević sudjeluje u edukaciji gotovo svih naših nuklearnih medicinara (oko 60) koji dolaze na Rebro ili (nakon 1979. g.) pohađaju poslije-diplomski studij iz nuklearne medicine. Odmah nakon uvođenja specijalizacije iz nuklearne medicine 1974. god. prof. dr. sc. Ivančević polaže specijalistički ispit i postaje stalni ispitivač.

Profesor Darko Ivančević bio je osnivač Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora i prvi predsjednik društva od 1992. do 1994. godine.

Prve korake na putu za osnivanje Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu pokrenuo je pismom u ljetu 1991. godine o razdruživanju hrvatske Sekcije iz Udruženja za nuklearnu medicinu Jugoslavije, obnašajući dužnost tajnika Sekcije za nuklearnu medicinu Zbora liječnika Hrvatske. U tom nepovoljnom vremenu, duboko uvjeren u ispravnost puta svoje domovine k osamostaljenju, odupro se mnogim pritiscima o nenapuštanju iz jugoslavenskog udruženja, kojeg je bio suosnivač i tajnik od 1970. do 1974.

Izborio je status Hrvatskog društva kao promatrača pri Europskom udruženju nuklearne medicine autoritetom priznatog stručnjaka nuklearne medicine i uz pomoć prijatelja iz mnogih zemalja uspostavljao je nove kontakte, lobirajući nenametljivo i uporno. Slijedom toga postao je 1993. delegat Hrvatske u Europskom udruženju, a i u Vijeću za nuklearnu medicinu u Europskoj uniji medicinskih specijalista. Njegovom je zaslugom 1994. godine na kongresu u Sydneyu Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu primljeno u punopravno članstvo Svjetske federacije za nuklearnu medicinu i biologiju.

Budući da je shvatio važnost sudjelovanja na međunarodnoj razini, njegovom su inicijativom na kongresima koje je organizirao Zavod za nuklearnu medicinu KBC-a Zagreb u Zadru 1984. i 1989. godine sudjelovali stručnjaci iz inozemstva, a 1994. godine i u Zagrebu na 1. međunarodnom kongresu Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu.

Za prof. Ivančevića se ne može reći da je otišao u mirovinu jer je ostao aktivan na Medicinskom fakultetu kao prof. emeritus. Iako već narušena zdravlja, do kraja je sudjelovao u nastavi i nije odustajao od svojih obveza. Svakodnevno je bio s nama radeći na svim našim projektima, te ono što je najviše volio nastavu, publicistički rad i komunikaciju s europskim stručnjacima i ustanovama. Ohrabrivao nas je i bodrio da ustrajemo u znanstvenom i publicističkom radu u trenucima kad smo takav rad zapostavljali zbog rutinskog posla. Uvijek je bio staložen i miran prema svojim suradnicima te izuzetno tolerantan. Uporan kao malo tko, na kraju bi uvijek uspio u realizaciji svojih ideja. Imao je strpljenja da dugim razgovorima, objašnjavajući s argumentima pridobije na svoju stranu suradnike za realizaciju nekog projekta. Potaknuo je i bio nositelj iznimno razvijene publicističke aktivnosti te je kao rezultat tog rada svjetlo dana ugledao prvi udžbenik nuklearne medicine na hrvatskom jeziku, »Klinička nuklearna medicina«. Izdana je publikacija »40 godima nuklearne medicine« 2000., a 2001. god. udžbenik »Radijacijske ozljede; dijagnostika i terapija«, prva publikacija koja se sveobuhvatno bavi problemom radijacijskih ozljeda. Nažalost prerana smrt spriječila ga je da zajedno s nama dovrši udžbenik »Nuklearna kardiologija« na kojem smo s puno entuzijazma radili do zadnjeg dana. Nuklearna kardiologija je područje u kojem je prof. dr. sc. Ivančević bio svjetski ekspert.

Prof. dr. sc. D. Ivančević bio je čovjek velikih sposobnosti i velikog radnog kapaciteta, tih i skroman, ali marljiv, ustrajan i uporan. Zasluge prof. dr. sc. Darka Ivančevića su velike iako možda zbog njegove skromnosti nisu bile dovoljno istaknute. Mi koji smo bili njegovi učenici i suradnici najbolje znamo kakve su zasluge prof. Ivančevića za razvoj nuklearne medicine. Njegov savjet i njegova neizmjerna vjera u suradnike, kao i njegova tolerancija prema njima uvijek će nam nedostajati.

Na kraju hvala ti, Darko, za sve što si učinio za nuklearnu medicinu i naučio nas da budemo ponosni što smo specijalisti nuklearne medicine.

Prof. dr. sc. Damir Dodig
predstojnik Kliničkog zavoda za nuklearnu
medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Zagreb

Doc. dr. sc. Ante Bartolić
(1937. – 2004.)



Iznenada nas je napustio čovjek koji nam je dugo godina bio blizak prijatelj, suradnik i kolega. Vijest o iznenadnoj smrti doc. dr. sc. Ante Bartolića 9. lipnja 2004. godine veoma je bolno odjeknula među kolegama, zdravstvenim radnicima i pučanstvom Istre i cijele Hrvatske. Istarska je medicina, a i hrvatska, izgubila čovjeka koji se beskompromisno borio za istinu i poštenje, a njegova je obitelj, neočekivano i naglo, izgubila najviše što se izgubiti može.

Što reći o životu i djelu docenta doktora Ante Bartolića? Prepustimo se riječima pjesnika koji reče da »pokoljenja tek djela sude«, a mi bismo samo spomenuli neke činjenice, a sud ostavili budućim naraštajima.

Doc. dr. Ante Bartolić rođen je 19. travnja 1937. godine u mjestu Karojba blizu Pazina. Gimnaziju je završio u Pazinu 1958. godine. Studirao je i diplomirao na Medicinskom fakultetu u Rijeci 1964 godine. Pripravnički staž završio je u Domu zdravlja Pazin kao liječnik opće medicine. Od 1970. godine direktor je Doma zdravlja Pazin, a uz poslove ravnatelja i dalje je redovito radio kao specijalist opće medicine.

Specijalistički ispit iz opće medicine položio je 1976. godine. Znanstveni naziv magistra iz socijalne medicine stekao je 1981. godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Specijalistički ispit iz socijalne medicine s organizacijom zdravstvene zaštite položio je 1985. godine u Zagrebu. Naziv primarijus stekao je 1987. godine. Znanstveni stupanj doktora medicinskih znanosti stekao je 1987. godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci obranivši doktorsku disertaciju pod naslovom »Potrebe i mogućnosti razvoja zdravstvene samozaštite i suzaštite kod stanovnika u seoskoj sredini«. Nakon toga izabran je u znanstveno-nastavno zvanje docent za predmete Socijalna medicina s organizacijom zdravstvene zaštite i Primarna zdravstvena zaštita na Katedri za socijalnu medicinu i zdravstvenu ekologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Sudjeluje aktivno u dvama znanstvenim projektima: »Informatički sustav doma zdravlja« (ISIDOZ) u Školi narodnog zdravlja »Andrija Štampar« i »Način ostvarivanja primarne zdravstvene zaštite aktivnim sudjelovanjem naroda«, na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

Suradnik je Zavoda za organizaciju i ekonomiku zdravstva i Centra za sudjelovanje s nesvrstanim zemljama i zemljama u razvoju u projektima »Zdravlje za sve do 2000. godine«. Sudionik je organizacija više međunarodnih stručnih sastanaka iz područja organizacije, upravljanja i planiranja razvoja primarne zdravstvene zaštite te organizator Projekta »Health District of Istria« u suradnji s navedenim ustanovama i Svjetskom zdravstvenom organizacijom. Bio je i predsjednik Stručno-znanstvenog savjeta zdravstva Istre i član znanstvenog društva za povijest znanstvene kulture. Bio je i predsjednik Upravnog vijeća Kliničkoga bolničkog centra u Rijeci u dva mandata kada se vrlo značajno opremio KB centar, ostvario program transplantacije pankreasa i osnivala kardiokirurgija.

Stručni i znanstveni rad omogućili su doc. dr. Anti Bartoliću da se posveti i nastavnom radu, odnosno edukaciji kadrova za djelatnost zdravstvene zaštite. U nastavi u okviru Katedre za socijalnu medicinu i zdravstvenu ekologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci sudjeluje od 1982. godine. Od 1985. godine otvorena je nastavna baza u Domu zdravlja Pazin. Sudjeluje u nastavi u svojstvu znanstvenog asistenta, zatim u nastavi dodiplomskog studija studenata medicine, vodi stručnu praksu u Domu zdravlja Pazin. Svi bivši i sadašnji studenti Medicinskog fakulteta u Rijeci pamtit će vrijedne, ali i ugodne trenutke boravka u Domu zdravlja Pazin. Sudjelovao je u poslijediplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu u Rijeci i u Zagrebu te međunarodnim kolokvijima za osposobljavanje rukovodećih kadrova u zemljama u razvoju. Bio je i dugogodišnji član Komisije za polaganje specijalističkih ispita za liječnike specijaliste opće medicine.

Bogata je njegova stručna, znanstvena i publicistička djelatnost. Bavio se proučavanjem povijesti zdravstva, etnomedicine te povijesti nasljeđa u seoskim zajednicama i napisao vrijedna djela nadahnut perom pjesnika i srcem rodoljuba.

Od početka svog profesionalnog rada doc. dr. Ante Bartolić sudjeluje u različitim društvenim, stručno-društvenim aktivnostima i udruženjima. Član je Zbora liječnika podružnice Pula, gdje djeluje u dvije sekcije: za opću medicinu i povijest zdravstva. Bio je predsjednik Izvršnog odbora Zajednice zdravstvenih radnika organizacija Istra te više odbora, pododbora i komisija toga udruženja. Bio je član Odbora za primarnu zdravstvenu zaštitu Udruženja organizacija udruženog rada SR Hrvatske. Bio je član Republičkog komiteta za zdravstvenu i socijalnu zaštitu, predsjednik Odbora za razvoj zdravstva Zajednice općina Rijeka te član grupe za izradu metodologije za nadzor nad stručnim radom u zdravstvu SR Hrvatske pri Republičkom komitetu za zdravstvenu i socijalnu zaštitu.

Doc. dr. Ante Bartolić svojim stručnim, znanstvenoistraživačkim i nastavnim radom predstavlja znanstvenog radnika, cijenjenog nastavnika, iskusnog liječnika primarne zdravstvene zaštite, zdravstvenog rukovoditelja i dobrog organizatora, priznatog u zemlji i inozemstvu, stručnjaka u području planiranja i organizaciji zdravstvene zaštite. Ima velik ugled i brojna domaća i inozemna priznanja s područja svoga djelovanja. Odlikovan je Redom Danice Hrvatske za svoje socijalno, zdravstveno i humanitarno djelovanje i Spomenicom Domovinskog rata. Za njegov uspješan 36-godišnji rad u gradu Pazinu i 30-godišnje rukovođenje Domom zdravlja predložen je za dodjelu Nagrade grada Pazina.

Zahvaljujemo ti, Ante, na primjeru koji si nam pokazao svojim odgovornim ispunjavanjem obveza, zahvaljujemo ti što si uvijek savjetom i djelima bio spreman svakomu pomoći.

Neka je vječna slava i hvala našemu kolegi i prijatelju doktoru Anti Bartoliću.

Prof. dr. sc. Anto Jonjić

Prikaz knjige
Book review

Ann Goldman: CARE OF THE DYING CHILD (SKRB ZA UMIRUĆE DIJETE) Oxford University Press, 1994., engleski jezik, mekani uvez, 214 strana, ISBN 019 262 503 9 (Hbk)

Knjiga je namijenjena svima koji sudjeluju u pružanju palijativne skrbi terminalno bolesnom djetetu: pedijatrima, liječnicima opće prakse, psiholozima, socijalnim radnicima i duhovnicima. Sadržajno i pregledno iznesena je u 10 poglavlja problematika uz prikaz literature na kraju svakog poglavlja, dodatak koji se sastoji od 4 dijela i kazalo.

Urednica dr. Ana Goldman, pedijatar i onkolog, koja je do 2000. godine bila jedini pedijatar u Engleskoj sa završenim poslijediplomskim studijem iz palijativne medicine, osnivačica je odjela za palijativnu skrb terminalno oboljele djece. U pisanju je sudjelovalo 13 autora raznih zanimanja i specijalnosti: liječnici, psiholozi, duhovnik i socijalni radnik.

Poglavlje 1. *Uvod: Važnost problema*

Namjera je ove knjige identificirati medicinske, psihološke i praktične postupke skrbi za terminalno bolesnu djecu i njihove obitelji i osigurati izvor znanja u ovom području. Usmjerena je na djecu s kroničnim bolestima, a specifične probleme perinatalne smrti, iznenadne smrti dojenčeta, smrti izazvane nesrećama i suicid nisu obuhvaćeni. Smrt je u dječjoj dobi iznenadna, neočekivana i prerana. Za vrijeme dugotrajne i teške bolesti obitelj trpi fizički, emotivni, financijski i duhovni stres uz potencijalno iscrpljenje. Kako bi se unijelo reda i legalizirale potrebe takvih obitelji, načinjena je povelja za djecu s bolesnim stanjima koja prijete životu i njihovim obiteljima. U ACT povelji je u 14 točaka obrađeno pravo na informacije, liječenje, palijativni tretman, pomoć u kući, financijsku potporu i pomoć u žalovanju nakon smrti djeteta.

Poglavlje 2. *Bolesti i problemi koje uzrokuju*

Najvažnije je pitanje da li i kada prekinuti onkološki tretman i prijeći na palijativni tretman. Mnogo faktora utječe na odluku: mogućnost produljenja života, stav onkologa i odluka roditelja. Neki se roditelji odlučuju na palijativni tretman kako dijete ne bi mučili tretmanom koji u konačnici neće dati ozdravljenje i nekoliko tjedana, mjeseci... provedenih u miru dijete će osloboditi nepotrebnog mučenja, druga skupina roditelja smatra da kada ne bi dali sve moguće opcije, ne bi mogli živjeti s osjećajem krivnje. U odrasloj palijativnoj skrbi tretman je usmjeren na pacijente oboljele od karcinoma, neuromuskularnih bolesti i AIDS-a, a u dječji palijativni tretman uključen je znatno širi raspon bolesti: maligne bolesti, progresivne degenerativne bolesti SŽS-a, neuromuskularne bolesti, metaboličke bolesti i AIDS. Razliku prema odrasloj palijativnoj skrbi čine bolesti jetre, kardiološke bolesti (kongenitalne anomalije), bubrežne bolesti (kongenitalne bolesti) i stanja u djetinjstvu koja dovode do ireparabilnih promjena na bubrežnom sustavu. Tada se postavlja pitanje je li nužno djetetu preporučiti hemodijalizu i agresivni tretman.

Poglavlje 3. *Kontrola simptoma*

Kada je bolest djeteta označena kao neizlječiva i terapija je usmjerena palijativnoj skrbi, uglavnom je korisnije koncentrirati se na dijete i prepoznavanje trenutnih simptoma negoli gledati u udžbenik opis originalne dijagnoze. Prvo mjesto u kontroli simptoma zauzima tretman boli koji se javlja u oko 87% djece koja umiru od progresivne maligne bolesti, njih 17% treba opioidnu analgetsku terapiju zadnja 24 sata života, a 70% treba i dulje. Vrlo detaljno su zatim opisani simptomi po organskim sustavima i njihov tretman. Dječja palijativna skrb nije isključiva kao kod odraslih. Mnogi tumori dječje dobi, posebno leukemije i neuroblastomi, involviraju koštanu srž u terminalnom stadiju. Iz toga proizlaze potencijalni problemi kao anemija, trombocitopenija, infekcije i široko rasprostranjena koštana bol. Ordiniranjem transfuzija eritrocita i trombocita iz mjeseca u mjesec postavlja se pitanje da li ih i kada prekinuti. Tada je potreban pažljiv i informativno iscrpan razgovor s roditeljima. Po pravilima palijativne skrbi u odrasloj dobi, transfuzija eritrocita ili trombocita se ne daje, u dječjoj palijativnoj skrbi ta je granica da li ili ne dati rastezljiva i znatno ovisi o samom ordinarijusu i za sada su u golemoj većini oni koji je ordiniraju od nekolicine pojedinaca koji bi željeli preslikati postavke tretmana odraslih na djecu.

Poglavlje 4. *Potpora obitelji*

Da bi djelatnici tima za palijativnu skrb mogli dati potporu obitelji, potrebno je upoznati obitelj: Tko je ta obitelj i tko je čini? Kakvi su odnosi među članovima obitelji? Što je njima vrijedno i potrebno? Koji su njihovi snovi, strahovi, nadanja? Ako obitelj ne želi surađivati s timom palijativne skrbi, to se mora poštovati. Palijativni tretman ne odnosi se samo na dijete, već i na roditelje: potrebno je saznati jesu li roditelji dobili pravu i razumljivu informaciju o stanju svoga teško bolesnog djeteta, kako se snalaze sa svojim strahovima u odnosu na bolest i smrt te posvetiti znatnu pažnju nakon smrti djeteta u fazi žalovanja.

Poglavlje 5. *Komunikacija s djecom*

Roditelji i osoblje koje je uz dijete u palijativnom timu imaju problem kako djetetu priopćiti da boluje od teške i potencijalno letalne bolesti i kada i kako reći da je smrt blizu. Potrebno je imati znanje i vještinu da bismo se upustili u otvoren razgovor bez straha i sumnji. Dječje poimanje bolesti je dobro poznavati i primijeniti ga na svako dijete s njegovim posebnostima. Djeca često znaju više nego što odrasli pretpostavljaju. Dobro je u igri, uz crtež i razgovor saznati koliko dijete zna o stadiju svoje bolesti i blizini konačnosti života. Kada se približi smrt za malo dijete od oko tri godine, bitno je da osjeća i zna da će se uvijek netko brinuti za njega i da neće biti napušteno. Školska djeca već imaju razvijen osjećaj straha, odbijanja, ljutnje i treba im omogućiti da u razgovoru iskažu svoje potrebe. Dječje fantazije i strahovi od nepoznatoga su neugodnije od stvarnosti bez obzira kako ona bila teška i zato razgovor o smrti i njihovim strahovima pruža šansu da iskažu svoje osjećaje, oslobodi ih straha od izoliranosti i pruža im šansu da završe neke svoje aktivnosti i oproste se.

Poglavlje 6. *Princip skrbi*

Djeca koja boluju od potencijalno letalne bolesti i njihove obitelji trebaju fleksibilan sustav potpora raznih servisa za zadovoljenje njihovih potreba: trebaju skrb dan i noć, danima, tjednima, često mjesecima i godinama, trebaju palijativnu skrb kod kuće, u bolnici ili hospiciju. Dragocjeno vrijeme istječe, a kvaliteta života je neprocjenjivo vrijedna. Teško bolesna i letalna stanja u djece su rijetka. To je vjerojatno i razlog da princip skrbi nije sistematično planiran, već se sporadično razvija i kao odgovor na individualnu inicijativu. Takva koncepcija skrbi

za bolesno dijete prihvaća hospicijsku filozofiju i važno je znati da se ona može pružiti praktično svugdje: kod kuće, na pedijatrijskom odjelu ili u dječjem hospiciju.

Poglavlje 7. *Praktični savjeti*

Poglavlje je napisano kao vodič kroz razne probleme koji se javljaju za vrijeme teške bolesti i nakon smrti djeteta. Na društveno-socijalnoj razini podržava se postojanje tzv. ključne osobe – najčešće je to socijalni radnik, ali može biti i drugi član palijativnog tima koji povezuje obitelj sa svim njezinim potrebama i pronalazi način za rješenje problema. Obiteljima je potrebno osigurati zamjensku skrb za dijete, dok se nalaze na odmoru, putu ili se žele nakratko udaljiti i prikupiti snagu. Djeci koja to žele i sposobna su potrebno je osigurati edukaciju, permanentno, bilo kod kuće, u bolnici ili u hospiciju. U trenutku smrti djeteta obitelj ne smije ostati bez potpore i pomoći. Pomoć je potrebna u organizaciji pokopa te pružanju potpore u žalovanju.

Poglavlje 8. *Duhovni i kulturalni aspekti*

U trenucima kada se i odrasli i dijete opraštaju od života, teško je naći odgovarajuće riječi, tada se nerijetko zatraži pomoć duhovnika, posrednika između Boga i čovjeka i čovjeka prema čovjeku. Kratko i pregledno je dan prikaz poimanja smrti prema religijskim zajednicama: kršćanske, budističke, hinduističke, židovske, muslimanske i sikha. Bez obzira na vjersku različitost i običaje vidljivo je jedinstvo u pristupu prema mrtvom tijelu (poštovanje) i skrb za preživjele (izbjeći izolaciju i dati potporu).

Poglavlje 9. *Žalovanje*

Prikazane su reakcije onih koji ostaju živjeti nakon smrti djeteta: roditelja, braće i sestara, starih roditelja, rodbine, prijatelja, učitelja i medicinskog osoblja. Zbog prevencije patoloških poremećaja, osobito kod djece, potrebno ih je pripremiti na gubitak i žalovanje kao dio njihove opće edukacije. Trenutkom saznanja o smrti djeteta roditelji prolaze tri stadija: prvo negoduju, odbijaju prihvatiti istinu, što kratko traje, zatim nastupa faza protesta: glasno plaču, jauču, nariču, agitirani su i motorno usporeni, u trećoj fazi prihvaćaju istinu, javlja se depresija i to je najneugodnija faza žalovanja. U fazi depresije roditelji često okrivljuju sebe i svoje postupke i nisu rijetke ideje o suicidu. Trajanje žalovanja ovisi o trenutku smrti: je li smrt bila iznenadna, tada je žalovanje dulje ili je roditelj imao priliku biti uz bolesno dijete i oprostiti se i pripremiti se na gubitak dragog bića. Braća i sestre umrlog djeteta također žaluju – često su nepripremljeni i prepušteni samima sebi. Postoji ozbiljan rizik od razvoja patoloških stanja kasnije u životu, ako dijete nije bilo stručno vođeno kroz proces žalovanja u djetinjstvu. Takva djeca znatno zaostaju u školi i počinju se ponašati neprimjereno. Zadaća tima za palijativnu skrb je osigurati pomoć i potporu obitelji u žalovanju.

Poglavlje 10. *Skrb za osoblje koje pruža palijativnu skrb*

Ljudi se veoma razlikuju u tome koliko mogu podnijeti stresnih događaja, a da i sami ne padnu pod utjecaj stresa. Susretati se svakodnevno sa žaljenjem, suosjećanjem, ljubavi, mržnjom i smrću – to vodi do osjećaja bespomoćnosti; roditeljima je najlakše da izbace sve svoje frustracije na one koji su im najbliži i s kojima su svaki dan, a osoblje ako nije pod nadzorom i nema stručnu pomoć, u kratkom će vremenu početi pokazivati znakove stresa: slabu koncentraciju, nedostatak životnih interesa, poremećaj sna, malaksalost, s posljedicama na brak, obiteljski život i prijateljske veze. Stres može biti izazvan i vrlo bolnom komunikacijom: razmišljanje djeteta koje je blizu smrti može biti izrazito iscrpljujuće. Grupe za razgovor i potporu, vođene od iskusnog psihoterapeuta od neprocjenjive su važnosti.

Dodatak je podijeljen u 4 dijela: A) Lista lijekova sadržava prikaz najupotrebljavanijih lijekova u dječjoj palijativnoj skrbi s prikazom oblika i dozaže; B) Korisni podaci za kontakt: razne dobrotvorne, crkvene, socijalne i medicinske organizacije u Engleskoj za pomoć obitelji i bolesnom djetetu; C) Popis knjiga koje mogu biti od koristi za roditelje i dijete; D) Financijska potpora za roditelje, pruža informacije koje organizacije i pod kojim uvjetima pružaju materijalnu potporu roditeljima s teško bolesnim djetetom.

Na europskom tlu ovo je prva knjiga koja sveobuhvatno daje uvid što je cilj dječje palijativne skrbi, koje su razlike između odrasle i dječje palijativne skrbi i dileme kada uvesti palijativni tretman. Iako je knjiga napisana 1994. godine, dječja palijativna skrb još nije do kraja definirala svoje standarde i iako je prepoznata po cijelom svijetu, radi se o sporadičnim pokušajima njezina afirmiranja. Ona daje dobru informaciju o svim aspektima, dilemama i nejasnoćama na koje će naići budući djelatnici dječje palijativne skrbi. Dobar je vodič u pružanju potpore bolesnom djetetu i njegovoj obitelji, a manje je udžbenik iz kojega bi se naučilo egzaktno kada i u kojem trenutku i stadiju bolesti prekinuti kurativni i prijeći isključivo na palijativni tretman.

Melita Rastija, dr. med.

Izet Hozo i Deni Karelović: ULTRAZVUK U KLINIČKOJ PRAKSI, Hrvatsko gastroenterološko društvo – Ogranak Split, 2004., Split

U hrvatskoj medicini odavno postoji potreba za udžbenikom u kojemu bi bile ujedinjene sve specijalnosti iz područja ultrazvučne dijagnostike. Nakon pionirskih pokušaja iz 70-ih godina, u kojima su pojedini autori (Kurjak, Živković, Bilić, Drinković…) objavljivali skripte i udžbenike iz UZV dijagnostike, zatim su izdavani specijalizirani udžbenici iz pojedinih specijalnosti (UZV trbuha, ginekološki UZV itd.). No do sada se nije pojavio udžbenik u kojemu bi se na prihvatljiv način ujedinila sva područja UZV dijagnostike.

Upravo zato je hvale vrijedan pothvat, koju je izvela grupa splitskih autora, s prof. dr. sc. Izetom Hozom i mr. sc. Denijem Karelovićem, dr. med. na čelu. U nekoliko su poglavlja gostovali kolege s ostalih medicinskih fakulteta iz Republike Hrvatske, ali se može reći da je ovo ipak knjiga sa splitskim biljegom.

Knjiga pred vama je združeno djelo 45 autora, različitih specijalnosti koji se koriste ultrazvukom kao dijagnostičkom metodom. Dakle, doslovno od glave do pete UZV mozga, oka, vrata, pluća, srca, krvnih žila, trbušnih organa, ginekološki i porodiljno, lokomotornog sustava, urogenitalnog sustava, endoskopski UZV, intervencijski UZV, dopler u boji.

Knjiga je pisana prihvatljivim uniformnim stilom, sadrži 461 stranicu, 27 poglavlja po specijalnostima, 1090 ilustracija i crteža, kazalo, tvrdo je ukoričena, uz kvalitetni tisak s dobrom rezolucijom slika i uz dobro označene legende uz svaku ilustraciju. Također je uz svako poglavlje navedena i literatura.

Radi štednje pisana je nešto sitnijim fontom slova, što se može oprostiti jer je knjiga tiskana isključivo sredstvima koja su ostvarena od prethodnih knjiga istoga autora. Dakako, nije izostala ni potpora Ministarstva znanosti, prosvjete i športa, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, te nekoliko farmaceutskih kuća i proizvođača medicinske opreme čije su reklame tiskane na kraju knjige.

Ova knjiga, koju je Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu promovirao u udžbenik, bit će temelj iz koje će osnovna znanja stjecati studenti medicine, specijalizanti i specijalisti koji se u svojemu svakodnevnom radu koriste mogućnostima ultrazvučne dijagnostike i terapije.

Nakon pozitivnih kritika o knjizi kolega s ostalih medicinskih fakulteta, pred autorima je zadatak organiziranja poslijediplomske nastave iz ultrazvučne dijagnostike na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Splitu. Na taj će se način pomoći liječnicima iz Dalmacije (ušteda vremena i novca) koji su do sada na ultrazvučno usavršavanje išli u Zagreb ili u druge centre.

Konačno, još jednom iskrene čestitke cijelom timu sa prof. dr. sc. Izetom Hozom na čelu, koji je nakon pet godina zajedničkog rada uspio privesti ovo djelo kraju i time obogatiti hrvatsku medicinsku literaturu.

Prof. dr. sc. Aleksandar Včev

❦ ❦ ❦

Vijesti
News

Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet
Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar"

organizira

MEĐUNARODNI STUDIJ MENADŽMENTA U ZDRAVSTVU

(LEADERSHIP AND MANAGEMENT OF HEALTH CARE SERVICES)

Organizacija studija:

Jednogodišnji studij: Menadžment u zdravstvu
Smjerovi: klinički menadžment, poslovni menadžment, menadžment zdravstvenog osiguranja i menadžment farmaceutskog sektora.
Predavači iz vodećih svjetskih institucija: The London School of Economics i London School of Hygiene and Tropical Medicine, Svjetska banka, Bocconi University, European Observatory on Health Care Systems, Svjetska zdravstvena organizacija, University of Berlin, Europska investicijska banka, Harvard Business School i druge.
Praktična nastava u javnim i privatnim klinikama, zdravstvenim osiguravajućim društvima uz primjenu "case building" i "problem solving" metoda.

Kandidati moraju imati fakultetsku diplomu iz odgovarajućeg akademskog područja (medicina, prirodne znanosti, ekonomija, druge društvene znanosti).

Potrebno je:
Znanje engleskog jezika
Poznavanje rada na računalu
Posjedovanje e-mail adrese

Školarina iznosi 5.000 eura za 4 semestra. Stipendije za najbolje i najbrže kandidate koje pokrivaju 50% i 100% troškova!
Rok prijave je 15. 3. 2005., a za informacije o prijavi pogledajte www.mef.hr ili telefonski na 4566-716.
Informacije o organizaciji studija na www.snz.hr/lmhs

Studij će biti organiziran u modulima. Nastava će se održavati 1 tjedan na mjesec u ustanovi te uz korištenje suvremene tehnologije i međunarodno akreditiranih materijala za učenje na daljinu (LSHTM).
Početak nastave je travanj 2005. godine.

LMHS

3. Slovensko - Hrvatski Simpozij o Menopauzi i Andropauzi sa Interaktivnom Radionicom

3rd Slovene - Croatian Symposium on Menopause and Andropause with Interactive Workshop



pod pokroviteljstvom EMAS

under the auspices of EMAS

European Menopause and Andropause Society EMAS

Kongresni ured:
Auditoria d.o.o., Malnarjeva 10, 1000 Ljubljana, tel: 00386/1/36 55 252, fax: 00386/1/36 37 345
kontaktna osoba: Irena Jelen, e-pošta: irena.jelen@auditoria.si
http://www.auditoria.si/menopavza

SCHERING AG - generalni sponzor

Tečajevi Europskog vijeća za reanimatologiju (European Resuscitation Council – ERC) i u Hrvatskoj

Prije nešto više od 2 godine u Hrvatskoj je održan prvi tečaj Europskog vijeća za reanimatologiju (European Resuscitation Council – ERC) iz naprednih postupaka oživljavanja (Advanced Life Support – ALS). Taj je tečaj označio početak uske suradnje ERC-a i novoosnovanog Hrvatskoga društva za reanimatologiju HLZ-a koje je svoje djelovanje proširilo i na organizaciju ostalih tečajeva iz područja hitne medicine: Tečaj za osnovne mjere održavanja života uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora (Basic Life Support – Automated External Defibrillation – BLS-AED; Europski tečaj za postupke oživljavanja djece (European Pediatric Life Support – EPLS); Tečaj za instruktore naprednih postupaka oživljavanja (Advanced Life Support Instructor Course – ALS-I), Tečaj zbrinjavanja traume (Emergency Trauma Care).

Edukacija visokog, višeg i srednjega medicinskog kadra u osnovnim i naprednim mjerama održavanja života postala je tako jedna od glavnih zadaća Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a. Zahvaljujući dodatnoj pomoći Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, nabavljeno je više kompleta lutaka, koje su dodijeljene regionalnim centrima diljem Hrvatske, čija je uloga daljnje provođenje tečajeva iz reanimatologije i hitne medicine. Budući da se svakih nekoliko godina mijenjaju međunarodne smjernice iz kardiopulmonalne reanimacije i da je proces učenja isto tako dinamičan, ERC neprekidno dorađuje i usavršava svoje tečajeve. S vremenom se njihova koncepcija sve više mijenja, poprimivši današnji oblik koji favorizira praktične oblike učenja. Tako u vremenu od dva i pol dana, koliko tečaj traje, ima samo nekoliko predavanja, a sve ostalo vrijeme posvećeno je praktičnim vježbama odnosno seminarskom radu u malim skupinama. Upravo zbog toga tečaju mora prisustvovati i relativno velik broj instruktora. Svaki instruktor ERC-a prošao je identičan put od kandidata, instruktorskog potencijala, instruktorskog kandidata, da bi na kraju stigao do stupnja punog instruktora. Na tom putu provodio je dodatnu edukaciju, bio pod paskom mentora i stjecao dodatna iskustva u stručnom dijelu, u području psihologije učenja i edukacije drugih, rada u grupi i timskog rada. Instruktori ERC-a na kraju stječu međunarodni status, koji im omogućava djelovanje i podučavanje na tečajevima diljem Europe. Stoga su tečajevi ERC-a postali »zlatnim standardom« edukacije iz kardiopulmonalne reanimacije u Europi, a time i najmasovniji tečajevi te vrste koji se trenutno održavaju u dvadesetak zemalja. U ove dvije godine, nakon održanih 15 tečajeva u Hrvatskoj na kojima je educirano 350 kandidata, regrutirano je i 135 hrvatskih instruktora i instruktorskih kandida, što je dovoljno za samostalno održavanje ovih tečajeva na hrvatskom jeziku.

Osim toga, Hrvatsko društvo za reanimatologiju HLZ-a, sklapanjem sporazuma s ERC-om, jedino je Društvo u Hrvatskoj koje je ovlašteno za održavanje njihovih tečajeva, prevođenje i štampanje edukacijskih materijala te izdavanje međunarodno priznatih certifikata ERC-a.

U budućem razdoblju Hrvatsko društvo za reanimatologiju HLZ-a nastavlja s provođenjem tečajeva ERC-a, s namjerom educiranja što većeg broja medicinskih djelatnika u osnovnim i naprednim mjerama održavanja života za odrasle i djecu, a potom i educiranja laika u osnovnim mjerama održavanja života i ranoj defibrilaciji, znajući da se jedino na taj način može spasiti Ijudski život više.

Cilj Društva također je zadržavanje razine europskog standarda tečaja te kontinuirano praćenje aktualne tematike iz područja kardiopulmonalne reanimacije odnosno usvajanje i primjena novih doktrina.

Iako smo svjesni da je svaki tečaj, pa i ovaj, samo simulacija stvarnog života, vjerujemo u kvalitetnu edukaciju i usavršavanje, u želji da znamo što više i što bolje, kako bi nas vlastita praksa potvrdila. Stoga pozivamo sve zainteresirane da nam se priključe na jednom od sljedećih tečajeva, a detaljan raspored mjesta i vremena održavanja bit će redovito objavljivan na našoj web stranici www.crorc.org i u Liječničkim novinama Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore.

Dr. Silvija Hunyadi-Antičević

HRVATSKO DRUŠTVO ZA REANIMATOLOGIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
CROATIAN RESUSCITATION COUNCIL

TEČAJ NAPREDNIH MJERA ODRŽAVANJA ŽIVOTA
EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL ADVANCED LIFE SUPPORT PROVIDER COURSE

TEČAJ OSNOVNIH MJERA ODRŽAVANJA ŽIVOTA UZ KORIŠTENJE AUTOMATSKIH VANJSKIH DEFIBRILATORA
EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL BASIC LIFE SUPPORT – AUTOMATED EXTERNAL DEFIBRILLATION PROVIDER COURSE

Tečajevi osnovnih i naprednih mjera održavanja života obuhvaćaju kardiopulmonalnu reanimaciju prema prihvaćenim međunarodnim smjernicama i usklađeni su s identičnim tečajevima European Resuscitation Councila (ERC) unutar Europske zajednice. Tečajeve provode kvalificirani instruktori ERC-a i instruktori Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a koji posjeduju međunarodnu licencu za provođenje tečajeva u Europi.

Uspješno završenim tečajem kandidat stječe europski certifikat iz kardiopulmonalne reanimacije, a tečaj je vrednovan od Hrvatske liječničke komore s 15 bodova za polaznike.

Tečajevi se održavaju u edukacijskim centrima u Hrvatskoj.

Idući tečajevi:

Napredne mjere održavanja života

Rijeka, 7.–9. 1. 2005.

Split, 4.–6. 3. 2005.

Zagreb, 8.–10. 4. 2005.

U okviru tečaja kandidat se upoznaje s najnovijim znanstvenim saznanjima i potrebnim vještinama kod zbrinjavanja:

– akutnih koronarnih sindroma
– kardijalnog aresta u posebnim okolnostima
– kardijalna aritmija

a posebno se obrađuje:
– održavanje dišnih putova
– defibrilacija
– primjena lijekova kod kardiorespiratornog aresta
– algoritam mjera održavanja života
– etički i legalni aspekti kardiopulmonalne reanimacije

Cijena tečaja: 2.000,00 kn
1.700,00 kn za članove Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a

Tečaj traje dva i pol dana.
Cijena tečaja obuhvaća troškove edukacije, pisanog materijala tečaja, koji uključuje i udžbenik ERC-a, ispitni materijal tečaja, potvrdnicu, ručkove i zajedničku večeru tijekom trajanja tečaja.
Službeni jezici tečaja su hrvatski i engleski.

Koordinator: Dr. Zdravka Poljaković
tel. 098/237-288
fax 01/4880-763
e-mail: als@crorc.org

Prijava za tečaj: online www.crorc.org ili direktno koordinatoru.

Uplata za tečaj: na žiro-račun Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora broj:
2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-389.
Prilikom uplate za tečaj na uplatnicu obvezno navesti: ime i prezime kandidata, vrstu, datum i mjesto održavanja tečaja.
Kopiju uplatnice faksirati na faks korodinatora tečaja nakon čega će odgovarajući priručnik biti poslan kandidatu poštom.

Osnovne mjere održavanja života
uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora

Slavonski Brod, 5. 2. 2005.

U okviru tečaja kandidat se upoznaje s najnovijim znanstvenim saznanjima i potrebnim vještinama osnovnog održavanja života uz korištenje automatskog vanjskog defibrilatora.

Cijena tečaja: 800,00 kn
600,00 kn za članove Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a.

Tečaj traje jedan dan.
Cijena tečaja obuhvaća troškove udžbenika, pisanog materijala tečaja, potvrdnice, zajednički ručak.
Službeni jezici tečaja su hrvatski i engleski.

Korodinator tečaja: Dr. Ingrid Bosan-Kilibarda
tel. 098/1841419
fax 01/6260620
e-mail: bls-aed@crorc.org

Prijava za tečaj: online www.crorc.org ili direktno korodinatoru.

Uplata za tečaj: na žiro račun Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora broj:
2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-389.
Prilikom uplate za tečaj na uplatnicu obvezno navesti: ime i prezime kandidata, vrstu, datum i mjesto održavanja tečaja.
Kopiju uplatnice faksirati na fax koordinatora tečaja nakon čega će odgovarajući priručnik biti poslan kandidatu poštom.

ISPRAVCI IZ PROŠLOG BROJA LIJEČNIČKOG VJESNIKA

Na str. 211. greškom su objavljeni hrvatski i engleski sažetak drugoga članka istih autora. Molimo Vas da prihvatite ispriku te objavljujemo pravi sažetak i summary navedenog članka.

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. Alzheimerova bolest (AB) najčešći je uzrok demencije i predstavlja stečeno oštećenje kognitivnih i bihevioralnih funkcija čime značajno utječe na socijalno i stručno funkcioniranje bolesnika. Često se problemi vezani uz AB zanemaruju, ne prepoznaju, podcijene, a kada se i prepoznaju, pristup bolesniku razlikuje se od liječnika do liječnika. Kako se većinom radi o populaciji starije životne dobi, koja konzumira veliku količinu lijekova i ima fiziološki smanjen bubrežni i/ili jetreni klirens lijekova, opasnost od nuspojava i klinički važnih interakcija izuzetno je velika. Kako se, također, radi o bolesti s različitim kliničkim prezentacijama, a bez mogućnosti etiološke terapije, nužno je primijeniti optimalnu koncepciju simptomatskog liječenja prilagođenog svakomu bolesniku pojedinačno. Cilj ovog članka je osigurati preporuke za liječenje AB bazirane na dokazima poštujući individualne specifičnosti pojedinaca te tako pomoći neurolozima, psihijatrima, gerijatrima i ostalim stručnjacima u liječenju bolesnika s AB.

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

Summary. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, which is an acquired cognitive and behavioural impairment interfering significantly with social and occupational functioning. It is often ignored, under-diagnosed, underestimated and, if recognised, exposed to various ways of treatment. Mostly, population with Alzheimer's disease is old with high amount of drug intake and physiologically decreased drug elimination. Therefore, side effects and clinically important interactions occur frequently. Also, there are various clinical presentations of the disease without existence of etiological treatment. Therefore, it is very important to apply optimal concept of symptomatic treatment individually to every patient. The aim of this article is to provide evidence based recommendations for the treatment of AD and hereby to help neurologists, psychiatrists, geriatrists and other specialists in management of patients with AD.

Liječ Vjesn 2004;126:211–214

U članku pod naslovom »Osvrt na veze Hrvatskog i Slovenskoga liječničkog društva od njihovih početaka prema nekim objavljenim izvorima«, molimo Vas da ispravite:

Stranica 221. prvi stavak redak 8. treba glasiti: SZD s HLZ-om u stočetrdeset godina svoga postojanja. To je bio …

Stranica 221. četvrti stavak u retku 1. umjesto 1561. treba biti 1851.

Stranica 222. drugi stupac, četvrti stavak redak 12. umjesto »žvodenja« treba biti »vodenja«

Stranica 223. prvi stupac redak 4. treba glasiti: je dan poseban članak u publikaciji »Liječnici u trećoj dobi«[6],

Stranica 223. na kraju članka u literaturi treba dodati:

6. Liječnici u trećoj dobi, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika, Zagreb, 2004.

Uredništvo