Uvodnik
Leading article

Verba volant, scripta manent

Tekst koji držite u rukama uvodnik je prvog broja novog volumena Liječničkog vjesnika. U uvodniku prošlog broja Liječničkog vjesnika dosadašnja je glavna urednica objavila svoju odluku o povlačenju s dužnosti zbog novih obveza koje je preuzela na Medicinskom fakultetu. lako smo ranije raspravljali o tome te iako sam znao da je predložila uredničkom odboru da preuzmem njezino mjesto, tek sam čitajući tekst njezina uvodnika, a osobito pokušavajući napisati ovaj uvodnik, osjetio nemir i nesigurnost zbog odgovornosti koju preuzimam.

Teško je napisati tekst u kojem bih spomenuo sve što smatram važnim za dobro funkcioniranje Liječničkog vjesnika, a da pritom ne ponavljam poznate činjenice i da ne ostavim dojam formalnosti i pretencioznosti.

Narod bez prošlosti jest narod bez budućnosti. Sve ono što se ne zapiše najčešće padne u zaborav. Liječnički vjesnik već duže od jednog stoljeća živi s hrvatskom medicinom te je kao stručno glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora redovito bilježio sva važnija dostignuća, stručna i strukovna događanja. Teme kojima se bavio mijenjale su se s vremenom, odražavale su trenutačne interese i preokupacije liječničke struke u zemlji. Liječnički vjesnik poticao je objavljivanje vlastitih rezultata u svim sredinama te odgajao nove autore koji su tako produbljivali vlastito znanje i utjecali na razvoj struke u svojoj sredini.

Ne smije se olako prijeći preko činjenice da je Liječnički vjesnik jedan od stotinjak časopisa koji su izlazili početkom 20. stoljeća, održali kontinuitet i ušli u novo stoljeće. lako je uloga klasičnih, na papiru pisanih publikacija u 21. stoljeću bitno promijenjena, oni nipošto ne smiju biti odbačeni.

U zemljama u kojima službeni jezik nije ni jedan od velikih svjetskih jezika na kojima se publicira najveći broj radova nacionalni općemedicinski časopisi imaju osobitu važnost. Njihova je temeljna obveza pružanje mogućnosti domaćim autorima da objave izvorne rezultate svog rada i razmijene iskustva. Objavljivanjem znanstvenih i stručnih izvornih radova domaćih autora, a osobito stimuliranjem autora iz manjih sredina da publiciraju svoja iskustva i zapažanja, Liječnički vjesnik utječe na poboljšanje zdravstvene zaštite, što je naša temeljna zadaća. Izvan svake sumnje je da mogućnost javne raščlambe i kritike poboljšava kakvoću tekstova, što posredno utječe na razinu zdravstvene zaštite. Jednako je važno nova znanja i spoznaje suvremene medicinske znanosti u svijetu učiniti općedostupnima našoj medicinskoj zajednici.

Nezaobilazna je uloga nacionalnih medicinskih časopisa u stvaranju i njegovanju medicinske terminologije, čemu se u Liječničkom vjesniku oduvijek pridavala puna pozornost.

Deset godina rada u uredničkom odboru Liječničkog vjesnika obogatio me nezamjenjivim iskustvom i omogućio stjecanje uvida u sve aspekte rada. Ujedno sam mogao uočiti potencijalno popravljive detalje. Činjenica da u uredničkom odboru postoji suglasnost o velikom broju pitanja omogućavala je uspješnu suradnju u tolerantnom ozračju. Nadam se da će se takva suradnja i dalje nastaviti. Prvi cilj koji se nameće uredničkom odboru u razdoblju koje slijedi jest osiguravanje redovitosti objavljivanja časopisa. Redovitost izlaženja ovisi o nekoliko jednako važnih činjenica: 1. pristizanju dovoljnog broja kvalitetnih materijala potencijalno zanimljivih širokom krugu čitatelja, 2. ažurnosti obavljanja recenzentskog posla, te 3. brzini redaktorske obrade teksta, što podrazumijeva lekturu, korekturu, opremu teksta i tehničku pripremu za tisak. Mislim da materijalna osnova i potpora za redovitost izlaženja postoje, iako su uvjeti daleko od idealnih.

Osjećam potrebu posebno istaknuti ulogu recenzenata i njihova doprinosa kvaliteti radova publiciranih u Liječničkom vjesniku. U većini svjetskih medicinskih časopisa recenzentski posao nije posebno materijalno honoriran. Recenzentski posao uglavnom se doživljava kao priznanje dostizanja ekspertne razine u određenom području, a jedina nagrada koju recenzenti

dobivaju jest objavljivanje njihova imena u godišnjem popisu recenzenata određenog časopisa. Ograničenost broja potencijalnih recenzenata u malim sredinama čini recenzentski posao još važnijim. Osobno ću nastojati da se recenzentski napor primjereno ocijeni i nagradi jer mislim da je kvalitetna recenzija vrijedna kao i dobar izvorni rad. Dok se ta nastojanja ne ostvare, pozivam sve kolege kojima budemo upućivali članke na recenziju da svoj posao obavljaju maksimalno savjesno poštujući zadane rokove. Hrvatski liječnički zbor dobrovoljna je udruga, a svi stručni medicinski suradnici Liječničkog vjesnika volonterski obavljaju preuzete dužnosti.

Liječnički vjesnik ponajprije je bio usmjeren prema domaćoj medicinskoj publici, a tako će i ostati te će stoga Liječnički vjesnik uvijek biti tiskan na hrvatskome jeziku – dokle god hrvatski bude službeni jezik u Hrvatskoj.

Preuzimajući dužnost glavnog i odgovornog urednika Liječničkog vjesnika, nastavit ću raditi maksimalno savjesno i poštivat ću sve što je u 127 godina izlaženja postignuto. Dužnost glavnog urednika ne doživljavam kao još jednu natuknicu u životopisu, nego u prvom redu kao veliku odgovornost prema svemu što sam do sada izrekao u ovome tekstu i kao zadovoljstvo što u tome mogu sudjelovati. Uz preuzimanje dužnosti zahvaljujem svima koji su do sada upućivali svoje radove u Liječnički vjesnik, svima koji su do sada surađivali te svima koji su ga čitali, stvarajući time ugled našega zajedničkog časopisa.

Na kraju, pozivam Vas da nastavimo uspješnu suradnju. Dakle, *res non verba*!

Branimir Anić,
glavni i odgovorni urednik
Liječničkog vjesnika

Izvorni radovi
Original articles

VRIJEDNOST ISTRAŽIVANJA DODATNIH PROGNOSTIČKIH ČIMBENIKA U KOMBINACIJI S NOTTINGHAMSKIM PROGNOSTIČKIM INDEKSOM U BOLESNICA S KARCINOMOM DOJKE

THE VALUE OF SEARCHING FOR ADDITIONAL PROGNOSTIC FACTORS IN COMBINATION WITH NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX IN BREAST CARCINOMA PATIENTS

JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, MARIJANA ĆORIĆ, DAMIR VRBANEC, DAMIR BABIĆ, LJILJANA HLUPIĆ, BORISLAV BELEV*

Deskriptori: Tumori dojke – patologija; Prognoza

Sažetak. Jedan od prognostičkih čimbenika koji se u nekim europskim zemljama rabi u kliničkoj praksi pri određivanju prognoze i terapijskog pristupa u bolesnica s rakom dojke kombinacija je poznatih prognostičkih čimbenika (veličina tumora, status limfnih čvorova i histološki gradus tumora) poznat je kao Nottinghamski prognostički indeks (NPI). Svrha je ove studije utvrditi u našem materijalu prognostičku vrijednost NPI u kombinaciji s drugim biološkim prognostičkim pokazateljima. U ovu studiju je uključeno 148 bolesnica s rakom dojke. Za svaku bolesnicu poznati su podaci o dobi, veličini tumora, histološkom gradusu, histološkom tipu, statusu pazušnih limfnih čvorova, pojavi udaljenih metastaza, ukupnom preživljenju, statusu estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR) te ekspresiji bcl-2, Ki-67, nm23, HER-2/neu i p53. Za svaku bolesnicu iz postojećih podataka izračunan je Nottinghamski prognostički indeks (NPI) te su bolesnice podijeljene u prognostičke skupine prema standardnim vrijednostima indeksa u: dobru prognostičku skupinu (engl. good prognostic group GPG), srednju prognostičku skupinu (engl. moderate prognostic group – MPG), i lošu prognostičku skupinu (engl. poor prognostic group – PPG). Uspoređen je utjecaj ostalih prognostičkih čimbenika kao što su dob, veličina tumora, ER, PR, p53, bcl-2, Ki-67, nm23 i HER-2/neu na preživljenje bolesnica unutar NPI-skupina. Rezultati univarijatne analize pokazali su statistički značajnu korelaciju između dobi bolesnica, NPI-prognostičkih skupina i stadija bolesti (pojava udaljenih metastaza) na preživljenje bolesnica. Ostali istraživani prognostički čimbenici ne utječu na poboljšanje određivanja prognoze bolesnica prema klasičnoj NPI-shemi. Pokazan je samo granični statistički značajan utjecaj ekspresije p53 na preživljenje bolesnica u MPG i PPG. Čini se da kombinacija drugih prognostičkih čimbenika s NPI-prognostičkim skupinama nema praktičnu kliničku vrijednost za određivanje prognoze i tretman bolesnica s rakom dojke.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology; Prognosis

Summary. One of prognostic factors known as Nottingham Prognostic Index (NPI), which is combination of known prognostic factors such as tumor size, grade and axillary node status, is recently in usage in some European countries in clinical practice in prediction of breast carcinoma patients' survival. Therefore, the aim of this study was to verify, according to our experience, the prognostic significance of Nottingham Prognostic Index (NPI) in breast carcinoma patients in association with other new prognostic factors. In this study 148 consecutive specimens of breast carcinoma patients were analyzed. The following data for each patient were collected: age, tumor size, histological grade, axillary lymph node status, overall survival, estrogen (ER), progesterone (PR) receptor expression as well as expression of bcl-2, Ki-67, nm23, HER-2/neu, and p53. The Nottingham Prognostic Index (NPI) was calculated from the pathological information and patients were grouped according to the standard NPI index into: good prognostic group (GPG), moderate prognostic group (MPG), and poor prognostic group (PPG). The correlation of prognostic groups according to the NPI with other prognostic and predictive factors such as age, ER, PR, p53, bcl-2, Ki-67, nm23, Ki-67, Cathepsin D and HER-2/neu on overall survival was analyzed. The results of univariate analysis showed statistically significant correlation between patients' age, NPI prognostic groups and stage of disease with patients survival. When other prognostic factors were correlated with NPI prognostic groups there was not additional prognostic discrimination in given prognostic groups. Only marginally statistically significant influence of p53 expression was found on patient survival between MPG and PPG. It seems that other prognostic factors in combination with NPI prognostic groups do not have in our group of patients practical clinical relevance for the management of patients with breast carcinoma.

Liječ Vjesn 2005;127:3–7

Karcinom dojke je biološki heterogena bolest s brojnim terapijskim mogućnostima s obzirom na biologiju tumora. Da bi se napravio optimalni terapijski protokol za svaku bolesnicu s primarnim rakom dojke, potrebno je odrediti temeljne prognostičke i prediktivne čimbenike kao što su veličina tumora, histološki tip, histološki gradus, status limfnih čvorova te vrijednosti estrogenih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR). Unatoč tomu što tradicionalni prognostički čimbenici

* **Klinički zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.; mr. sc. Marijana Ćorić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; dr. sc. Ljiljana Hlupić, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. J. Jakić-Razumović, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 2. srpnja 2003., prihvaćeno 17. ožujka 2005.

dobro opisuju prognozu bolesnica s rakom dojke,[1–3] pojavila se potreba za određivanjem dodatnih čimbenika rizika koji bi mogli pomoći u otkrivanju skupine bolesnica visokog rizika koje zahtijevaju agresivniji tretman. Tijekom posljednjih godina proučavani su brojni biološki prognostički čimbenici. Neki od njih bili su predmetom ohrabrujućih izvješća u kojima je prikazivana njihova prognostička vrijednost u bolesnica s rakom dojke kao što su prisutnost onkogena i onkogenih produkata.[4–11] Evaluacija ovih čimbenika je skupa, a dobiveni rezultati rijetko opravdavaju njihovu cijenu.

U nekim europskim zemljama kao što je Engleska rabi se u kliničkoj praksi kombinacija poznatih čimbenika rizika poznata kao Nottinghamski prognostički indeks (NPI) u ocjeni prognoze bolesnica s rakom dojke. NPI je temeljen na tradicionalnim čimbenicima rizika kao što su veličina tumora, status limfnih čvorova i histološki gradus, a za njega je pokazano da značajno predviđa preživljenje bolesnica prema skupinama NPI u 15-godišnjem praćenju.[12–15]

Stoga je cilj ovog rada bio utvrditi vrijednost NPI u našem materijalu osobito u kombinaciji s nekim novijim čimbenicima rizika. Na taj bi se način mogla izdvojiti skupina bolesnica agresivnijega kliničkog tijeka.

Bolesnice i metode

U ovu retrospektivnu studiju uključena je 191 bolesnica s primarnim karcinomom dojke. Sve su bolesnice operirane u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, i to u periodu od 1988. do 1995. godine. Iz studije su isključene 43 bolesnice kod kojih nije učinjena disekcija aksilarnih limfnih čvorova te kod kojih status pazušnih limfnih čvorova nije bio poznat. Tako je konačni broj bolesnica s primarnim karcinomom dojke uključen u ovu studiju 148. Za sve bolesnice uključene u studiju postoje podaci o praćenju koje je završeno u prosincu 2000. godine. Srednja vrijednost praćenja je 63 mjeseca (raspon 12–152 mjeseca). U studiju su uključeni svi histološki tipovi raka dojke. Sve su bolesnice liječene modificiranom radikalnom mastektomijom ili kvadrantektomijom s disekcijom aksile. Bolesnice su dobile različite protokole adjuvantne kemoterapije, radioterapije ili hormonske terapije ovisno o proširenosti tumora, kirurškom zahvatu i statusu steroidnih receptora. Tako bolesnice koje su imale negativne limfne čvorove i tumor manji od 2 cm nisu bile liječene adjuvantnom sistemskom kemoterapijom. Bolesnice u premenopauzi sa zahvaćenim limfnim čvorovima liječene su standardnim protokolom sistemske kemoterapije, a one koje su imale tumor pozitivan na ER liječene su dodatno tamoksifenom u trajanju od 5 godina. Bolesnice u postmenopauzi koje su imale ER-negativne tumore liječene su sistemskom kemoterapijom, a one koje su imale ER-pozitivne tumore tamoksifenom u trajanju od 5 godina. U studiju su uključene bolesnice svih dobi, a prosječna dob je bila 57,4 godine (raspon 26–87 godina).

Za sve su bolesnice analizirani sljedeći podaci: dob, veličina tumora, histološki gradus, histološki tip, prisutnost metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima ili prisutnost udaljenih metastaza te ekspresija ER, PR, HER2/neu, Ki-67, p53, nm23 i bcl-2. Prema dobi bolesnice su podijeljene u dvije skupine, i to one mlađe i starije od 40 godina, s obzirom na to da je ta prijelomna vrijednost dobi u našem materijalu najbolje korelirala s ukupnim preživljenjem bolesnica s rakom dojke ($p=0,044$). Bolesnice su također podijeljene na dvije skupine prema TNM-shemi u odnosu na veličinu tumora, i to one s tumorom manjim od 2 cm i one s tumorom veličine 2–5 cm. U našoj skupini bolesnica nađena su samo četiri tumora manja od 1 cm, 21 tumor veličine 1–2 cm, 122 tumora veličine 2–5 cm, a samo jedan tumor bio je veći od 5 cm. Veličina tumora bila je između 0,4 i 10,5 cm (srednja vrijednost 3,18+/–1,53). Histološki gradus tumora određen je s pomoću Elston-Ellisove sheme i podijeljen na stupanj diferenciranosti I, II ili III.[16]

Nottinghamski prognostički indeks izračunan je za svaku bolesnicu prema standardnoj formuli [NPI=0,2 × veličina tumora (cm) + gradus (1–3) + status limfnih čvorova (1–3)]. Bolesnice su prema vrijednostima standardnog NPI-indeksa podijeljene u tri prognostičke skupine. Tako su upotrijebljene vrijednosti indeksa 3,4 i 5,4 za identifikaciju bolesnica niskog (NPI<3,4), srednjeg (NPI=3,41–5,4) i visokog (NPI>5,4) stupnja rizika. Na taj način bolesnice su podijeljene u dobru (GPG, engl. good prognostic group), srednju (MPG, engl. moderate prognostic group) i lošu (PPG, engl. poor prognostic group) prognostičku skupinu.

Prisutnost steroidnih receptora u tumorskom tkivu određena je standardnom metodom,[17] a pozitivna vrijednost određena je prijelomnom vrijednosti 10 i 20 fmol/mg proteina u citosolu za ER i PR.

Za imunohistokemijsko bojenje upotrijebljeni su rezovi iz parafinskih blokova tumorskog tkiva debljine 3 mm. Rezovi su bojeni standardnom imunoperoksidaznom avidin-biotinskom metodom automatskim bojačem (TehMate, Dako, Glostrup, Danska) koristeći se primarnim protutijelima (anti-HER2/neu, anti-bcl-2, Ki-67, anti-p53, i anti-nm23). Obojeni preparati analizirani su svjetlosnim mikroskopom. Za HER-2/neu određena je prisutnost membranskog bojenja na skali 0–3+ prema preporuci proizvođača. Pozitivnom reakcijom smatrani su slučajevi označeni s 3+. Slučajevi u kojima je nađeno citoplazmatsko bojenje smatrani su negativnim na HER-2/neu. Za bcl-2, Ki-67 i p53 uzeta je prijelomna vrijednost od 10% pozitivnih stanica. Citoplazmatsko bojenje nm23 analizirano je semikvantitativnom metodom na skali 0–3+, a vrijednosti 2+ i 3+ smatrane su pozitivnom reakcijom.

Statistička analiza

Statistička analiza učinjena je s pomoću statističkog programa (Number Crucher Statistical System, Kaysville, UT, SAD). Kaplan-Mayerove krivulje preživljenja iskorištene su za prikaz odnosa istraživanih varijabli s preživljenjem bolesnica i testirane log rank-testom. Statistički značajnim smatrale su se vrijednosti $p<0,05$. Preživljenje bolesnica je vrijeme od postavljanja dijagnoze do smrti uzrokovane karcinomom dojke ili posljednje kliničke kontrole.

Rezultati

Većina bolesnica u istraživanoj skupini bila je starija od 40 godina (92,6%). U našoj skupini bolesnica 32 (21,6%) su imale tumor gradusa I, 71 (47,9%) gradusa II i 45 (30,4%) gradusa III. Većinom su tumori prema histološkom tipu bili duktalni invazivni karcinomi (77,1%). Metastaze u pazušne limfne čvorove nađene su u 59,5% bolesnica, dok je 33,8% bolesnica imalo udaljene metastaze u solidnim organima. Pozitivno membransko bojenje HER2/neu nađeno je u 33 (22,3%) tumora. Većina tumora bila je ER-pozitivna (60,8%), dok je PR-pozitivnih bilo u polovice bolesnica (50%). Imunohistokemijsko bojenje radi određivanja p53 rađeno je u 134 bolesnice, bcl-2 u 129, Ki-67 u 147, a nm23 u 130 bolesnica. U 21,7% tumora nađeno je nuklearno bojenje na p53 u više od 10% tumorskih stanica, dok je 78,3% tumora bilo negativno. Prema istoj prijelomnoj vrijednosti 107 (82,9%) tumora bilo je bcl-2-negativno, a 22 (17,1%) pozitivno. U 55 bolesnica (42,3%) nm23 bio je pozitivan u tumorskim stanicama, dok je 75 (57,7%) bilo negativno. U našem materijalu bilo je podjednako tumora s niskim i višim stupnjem proliferacije mjereno ekspresijom Ki-67. Prema standardnoj NPI-shemi 29 (19,6%) bolesnica bilo je u skupini GPG, 71 (48,0%) u skupini MPG i 48 (32,4%) u skupini PPG (tablica 1).

Tablica 1. *Podaci o bolesnicama koje su uključene u univarijatnu analizu*
Table 1. *Summary of variables entered into univariate analysis*

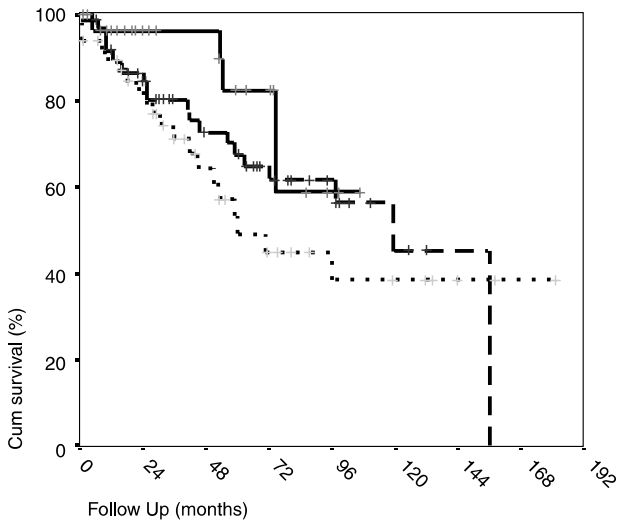
Čimbenik Variable	N (%)	Preživljenje (mjeseci) Suvrival (months)	Log-rank test	P
Histološki tip Histological type				
Duktalni/Ductal	114 (77,1)	90,94	0,02	0,8971
Ostali/Other	34 (22,9)	111,85		
Dob/Age				
<40	11 (7,4)	74,97	4,03	0,044*
>40	137 (92,6)	105,06		
ER				
–	58 (39,2)	96,60	0,73	0,3930
+	90 (60,8)	118,97		
PgR				
–	74 (50,0)	92,80	0,38	0,5387
+	74 (50,0)	118,97		
HER-2/neu				
–	33 (22,3)	101,22	0,32	0,5934
+	115 (77,7)	89,50		
p53				
–	105 (78,3)	117,50	1,27	0,2594
+	29 (21,7)	73,59		
bcl-2				
–	107 (82,9)	77,96	2,30	0,1290
+	22 (17,1)	125,68		
Ki-67				
–	74 (50,3)	106,11	0,03	0,8728
+	73 (49,7)	104,07		
nm23				
–	76 (57,7)	92,75	0,09	0,7704
+	55 (42,3)	113,21		
NPI				
GPG	29 (19,6)	82,76		
MPG	71 (48,0)	70,42	3,90	0,048*
PPG	48 (32,4)	58,33		
Metastaze Metastases				
–	98 (66,2)	139,19	9,79	0,002*
+	50 (33,8)	76,67		

* statistički značajno / statistically significant

Tablica 1. i slika l. pokazuju razliku u ukupnom preživljenju bolesnica prema klasičnoj NPI-shemi, i to između skupina GPG i PPG (p=0,048). Nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju između GPG i MPG vjerojatno zbog malog broja bolesnica na kraju GPG-krivulje. Kako smo osobito bili zainteresirani za određivanje prognostičke vrijednosti NPI u korelaciji s ostalim prognostičkim čimbenicima izvan tradicionalnih, analizirali smo utjecaj NPI s ostalim istraživanim prognostičkim čimbenicima na ukupno preživljenje bolesnica s rakom dojke. Rezultati prikazani na tablici 2. pokazuju da ostali prognostički čimbenici u našem materijalu ne utječu na poboljšanje ocjene prognoze bolesnica prema klasičnoj NPI-shemi, premda se u pojedinim skupinama vidi razlika u dužini preživljenja. Jedino je pokazan graničan statistički utjecaj ekspresije p53 na preživljenje bolesnica u MPG i PPG (p=0,066).

Rasprava

Ishod bolesti kod bolesnica s karcinomom dojke razlikuje se značajno; tako imamo bolesnice koje umiru unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze i one čije je preživljenje dugo. Stoga je upitno istovjetno liječenje ovih dviju skupina biološki



Slika 1. *Krivulje preživljenja bolesnica s karcinomom dojke u skupinama GPG (NPI<3,4) (puna linija), MPG (NPI 3,4–5,4) (isprekidana linija) i PPG (NPI>5,4) (točkasta linija)*

Figure 1. *Overall survival functions of breast carcinoma patients with GPG (NPI<3.4) (full line), MPG (NPI 3.4–5.4) (broken line), and PPG (NPI>5.4) (dotted line)*

različitih bolesnica s rakom dojke. Razumijevanje biološkog procesa tumorigeneze ima praktičnu primjenu u kliničkoj praksi u smislu određivanja prognoze i tretmana te je stoga cilj i izazov za svakog onkologa koji se bavi liječenjem bolesnica s rakom dojke korištenje dostupnim kliničkim i patološkim podacima radi izbora prikladne terapije koja će dati maksimalnu korist za svaku bolesnicu.

Pokušaji da se odredi prognoza bolesnica s rakom dojke na temelju klasičnih čimbenika rizika većinom su uspješni do određene razine, premda ne mogu predvidjeti preživljenje za sve bolesnice s rakom dojke. Stoga postoji potreba za novim prognostičkim čimbenicima koji bi mogli pomoći u predviđanju prognoze bolesnica s rakom dojke. Brojne su studije usmjerene u dokazivanje kliničke vrijednosti različitih prognostičkih čimbenika.[11,18–21] U zadnjih desetak godina nalaze se radovi koji pokazuju vrijednost Nottinghamskoga prognostičkog indeksa koji je dobiven kao rezultat multivarijatne analize 9 čimbenika rizika, u kojoj se statistički izdvajaju tradicionalni čimbenici kao što su veličina tumora, histološki gradus i status aksilarnih limfnih čvorova.[20] Klinička vrijednost NPI u određivanju prognoze bolesnica s operabilnim tumorom dojke provjeravana je i potvrđena u brojnim studijama.[12,15,21] Takve studije pokazuju vrijednost klasičnih patohistoloških čimbenika koji se rabe u NPI te pokazuju da se NPI može iskoristiti kao temelj tretmana bolesnica s rakom dojke u svakom centru koji ima patologa spremnog izračunati NPI iz dostupnih informacija. Postoje i pokušaji korekcije indeksa različitim pokazateljima kao što je broj zahvaćenih limfnih čvorova, mlađa životna dob i visoke vrijednosti ER, što bi moglo utjecati na prognozu bolesnica s rakom dojke.[11,12,14,22,23] Tako neki autori predlažu promjene radi poboljšanja indeksa dodavanjem vrijednosti ER i PR u predloženu formulu. Na taj način nastao je Kalmarov prognostički indeks (KPI) za koji do sada nije dokazana veća klinička vrijednost u odnosu na klasični NPI.[23] Svi navedeni pokušaji su pokazali da bi možda bilo važno razmišljati o utjecaju drugih prognostičkih čimbenika unutar informacija o prognozi koje daje klasični NPI. Poznato je naime da su godinama istraživani različiti pokazatelji kao DNA-indeks, ekspresija epidermalnog čimbenika rasta (EGF), HER-2/neu, p53 i c-myc, kao i njihov utjecaj na preživljenje bolesnica s rakom

Tablica 2. *Utjecaj kombinacije NPI i drugih prognostičkih čimbenika na preživljenje bolesnica s karcinomom dojke*
Table 2. *Comparison of breast carcinoma survival according to combination of the NPI prognostic groups and other prognostic factors*

Čimbenici Variables	GPG N	GPG Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	MPG N	MPG Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	PPG N	PPG Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	P Log-rank test
HER-2/neu							
–	45	88,66	47	96,16	23	96,29	NS
+	7	81,34	8	94,12	18	81,25	
ER							
–	8	80,89	24	85,13	13	76,17	NS
+	21	86,87	45	97,71	34	94,13	
PR							
–	16	77,35	31	83,97	13	82,65	NS
+	13	92,00	40	107,24	35	105,16	
Dob/Age							
<40	0		4	65,00	7	64,00	NS
>40	29	87,31	67	103,45	41	95,96	
Nm23							
–	19	80,00	34	106,84	22	94,62	NS
+	8	87,35	29	86,86	18	87,15	
Histološki tip Histological type							
Duktalni/Ductal	18	80,80	57	81,57	39	70,62	NS
Ostali/Other	11	81,20	14	106,29	9	97,18	
Bcl-2							
–	24	74,00	47	80,34	35	90,13	NS
+	1	96,45	12	114,92	9	97,74	
Ki-67							
–	14	90,77	34	101,12	23	94,19	NS
+	13	79,57	36	97,47	24	87,40	
p53							
–	24	92,48	48	104,81	33	101,14	0,0662*
+	3	84,00	17	80,41	9	60,34	

NS – nesignifikantno / not significant; * granična statistička značajnost/marginal statistical significance

dojke. Neki od istraživanih čimbenika prikazivani su kao snažni prediktori prognoze osobito u kratkotrajnom praćenju bolesnica (2 godine), dok je njihovo značenje za prognozu bilo upitno u dugotrajnom praćenju (5–10 godina). Dobar primjer za to su ploidija DNA i ekspresija EGFr. Smatra se da je analiza čimbenika rizika u ranom periodu nakon provedene terapije rezultirala publikacijama koje nisu imale vrijednost u određivanju dugotrajne prognoze bolesnica s rakom dojke. Neki od istraživanih pokazatelja pokazali su se međutim dobrim prediktivnim čimbenicima odgovora na određene terapijske protokole, ali ne i prognostičkim čimbenicima.

Stoga je svrha ovog rada bila utvrditi prognostičko značenje NPI na preživljenje bolesnica s rakom dojke u našem materijalu, kao i vrijednost kombinacije NPI i drugih čimbenika rizika u određivanju prognoze bolesnica. Ovom studijom je pokazano da preživljenje bolesnica s rakom dojke ovisi o NPI prema standardnim prijelomnim vrijednostima od 3,4 i 5,4. Čini se da dodatna analiza novijih čimbenika rizika u kombinaciji s klasičnim NPI ne pruža klinički korisne informacije u bolesnica s rakom dojke u našem materijalu. Pokazan je samo granično značajan utjecaj ekspresije p53 na preživljenje bolesnica u MPG i PPG, ali zbog malog broja bolesnica u svakoj od navedenih skupina rezultat treba provjeriti na većoj skupini. Ovaj rad je dodatak rezultatima drugih istraživača koji su pokazali da NPI ima važnu kliničku primjenu u ocjeni prognoze bolesnica s rakom dojke, a u nekim zemljama je i temelj odabira terapijskih opcija. Bila bi stoga korisna uporaba ovog indeksa u redovitom patohistološkom izvješću za bolesnice s rakom dojke radi eventulanog poboljšanja usporedivosti skupina bolesnica koje primaju različite terapijske protokole u liječenju karcinoma dojke.

LITERATURA

1. *Elledge RM, McGuire WK, Osborne CK*. Prognostic factors in breast cancer. Sem Oncol 1992;19:244–53.
2. *Clark GM, Wenger CR, Bardslee S i sur*. How to integrate steroid hormon receptors, flow cytometry, and other prognostic information in regard to primary breast cancer. Cancer 1993;71:2157–62.
3. *Miller WR, Ellis IO, Sainsburg JRC, Dixon JM*. Prognostic factors – ABC of breast diseases. Br Med J 1994;309:1573–6.
4. *Gasparini G, Gullick J, Bevilacqua P i sur*. Human breast cancer: prognostic significance of the c-erb-2 oncoprotein compared with epidermal growth factor receptor, DNA ploidy and conventional pathologic features. J Clin Oncol 1992;10:686–95.
5. *Visscher DW, Zarbo RJ, Greenwald KA, Crissman JD*. Prognostic significance of morphological parameters and flow cytometric DNA analysis in carcinoma of the breast. Pathol Annu 1990;25:171–210.
6. *Heatley M, Maxwell P, Whitside C, Toner PG*. C-erbB-2 oncogenic product expression depends on tumor type and related to oestrogen receptor and lymph node status in human breast carcinomas. Path Res Pract 1993; 189:261–6.
7. *Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S*. Bcl-2 protein expression and long term survival in breast cancer. Am J Pathol 1994;45:1191–8.
8. *Barbareschi M, Caffo O, Veronesi S i sur*. Bcl-2 and p53 expression in node negative breast carcinoma: A study with long term follow-up. Hum Pathol 1996;27:1149–55.
9. *Nakopoulou LL, Alexiadon A, Theodoropoulos GE, Lazaris ACH, Tzonou A, Keramopoulos A*. Prognostic significance of the co-expression of p53 and c-erbB-2 proteins in breast cancer. J Pathol 1996;179:31–8.
10. *Lipponen P, Pietilainen T, Kosma VM, Aaltomaa S, Eskelinen M, Syrjanen K*. Apoptosis suppressing protein bcl-2 is expressed in well-differentiated breast carcinomas with favourable prognosis. J Pathol 1995; 177:49–55.
11. *Anderson TJ, Alexander FE, Lamb J, Smith A, Forrest APM*. Pathology characteristics that optimize outcome prediction of a breast screening trial. Br J Cancer 2000;83:487–92.
12. *Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO*. The Notthingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1992;3:207–19.
13. *Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordedskjold B*. Applying the Notthingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population.

South East Swedish Breast cancer Study Group. Breast Cancer Res Treat 1999;53:1–8.
14. *Balsev I, Axellson CK, Zedeler K, Rasmaussen BB, Carstensen B, Mouridsen HAT*. The Notthingham Prognostic Index applied to 9149 patients from the studies of the Danish Breast cancer Co-operative Group. Breast Cancer Res Treat 1994;32:281–90.
15. *D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F*. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Notthingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. Eur J Cancer 2001;37:591–6.
16. *Elston CW, Ellis IO*. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathol 1991;19:403–10.
17. *Romić-Stojković R, Gamulin S*. Relationship of cytoplasmic and nuclear receptors and progesterone receptor in human breast cancer. Cancer Res 1980;40:4821–25.
18. *Bryan RM, Mercer RJ, Bennet RC, Rennie GC*. Prognostic factors in breast cancer and the development of a prognostic index. Br J Surg 1986;73:267–71.
19. *Chevallier B, Mossen V, Dauce JP i sur*. A prognostic score in histological node negative breast cancer. Br J Cancer 1990;61:436–40.
20. *Haybittle JL, Blamey RV, Elston CW i sur*. Prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer 1982;45:361–6.
21. *Brown JM, Benson EA, Jones M*. Confirmation of a long term prognostic index in breast cancer. Breast 1992;2:144–7.
22. *Collet K, Skjaerven R, Maehl BO*. The prognostic contribution of estrogen and progesterone receptor status to a modified version of the Nottingham Prognostic Index. Breast Cancer Res Treat 1998;48:1–8.
23. *Sauerbrei W, Hubner K, Schmoor C, Schumacher M*. Validation of existing and development of new prognostic classification schemes in node negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997;42:149–63.

PERINATALNI ISHOD VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA U RODILIŠTIMA KNIN I LIVNO 1990.–2002. GODINE

PERINATAL OUTCOME OF TWIN PREGNANCIES IN MATERNITY WARDS IN KNIN AND LIVNO IN 1990–2002

ŽARKO MIŠIĆ, IVICA MAMIĆ, STIPE KREZO, ANDREA PLAVEC, BORIS BAČIĆ, DENI KARELOVIĆ*

Deskriptori: Višeplodna trudnoća – statistički podatci; Blizanci – statistički podatci; Ishod trudnoće

Sažetak. *Cilj rada.* Ispitati perinatalni ishod blizanačkih trudnoća u rodilištima Livno i Knin. *Metode.* Retrospektivno je ispitan perinatalni ishod blizanačkih trudnoća u rodilištima Knin i Livno u razdoblju od 1990. do 2002. godine. Ispitana je učestalost rađanja blizanaca, kalendarski mjeseci kada se najčešće rađaju blizanci, njihova obilježja u odnosu na dob i paritet trudnice, dob trudnoće, usporedba perinatalnog ishoda rađanja blizanačke s jednoplodnom trudnoćom, raspodjela blizanaca po spolu i kombinacije smještaja i prezentacije blizanaca u vrijeme poroda. *Rezultati.* U trinaestogodišnjem razdoblju rođeno je 10 856-ero djece, od čega 127-ero (1,2%) poroda iz blizanačke trudnoće. Između promatranih rodilišta u ratnom i poslijeratnome razdoblju ne postoji statistički značajna razlika učestalosti rađanja blizanaca (p=0,89). Najviše blizanaca rođeno je u mjesecu svibnju (14,8%). Prosječna dob žena koje su rađale blizance je 28,9±9,7 godina. Blizance su češće rađale mnogorotkinje (59,8%), odnosno žene s 5 i više poroda. U terminu su rođena 94 blizanca (74%), a njih 33 (26%) rođeno je prijevremeno. Perinatalno je umrlo 74-ero djece (7‰) iz jednoplodne trudnoće, a iz blizanačke trudnoće umrlo je 11-ero novorođenčadi (43‰). Carskim rezom triput je češće dovršena blizanačka trudnoća (27%) nego jednoplodna (8%). Hipertenzija u blizanačkim trudnoćama (7%) gotovo je dvostruko češća nego u jednoplodnim trudnoćama (4%). Rođeno je 132-je (51,6%) muške i 122-je (48,4%) ženske djece. Omjer parova blizanaca prema spolu je: 58 (46%) parova muško-žensko, 37 (29%) parova muško-muško i 32 (25%) para žensko-žensko. Prema prezentaciji blizanaca u vrijeme poroda bilo je 49% glava-glava, 29% glava-zadak, 12% glava-poprečno, 5% zadak-zadak i 5% ostale inačice prezentacije. *Zaključak.* Naši rezultati podudaraju se s podacima iz literature, bez obzira na ratno i poslijeratno razdoblje, što pripisujemo kvalitetnoj antenatalnoj skrbi i pravodobnom premještaju ugroženih blizanačkih trudnoća u središta više razine zdravstvene zaštite.

Descriptors: Pregnancy, multiple – statistics and numerical data; Twins – statistics and numerical data; Pregnancy outcome

Summary. The aim of this study was to examine perinatal outcome of twin pregnancies in maternity wards in Livno and Knin. The perinatal outcome in these two maternity wards was examined retrospectively during the period 1990–2002. The incidence of twin births, the month with the highest incidence of twin births, the age and parity of the women with twins and their gestational age were examined. Also, we compared the perinatal outcome of twins with singletons, distribution according to sex, lie and presentation at birth. During 13 years 10 856 newborns were delivered, and 127 (1.2%) of them were twins. The incidence of twins in maternity wards in Knin and Livno during the war and after the war was not significantly different (p=0.89). The month with the highest incidence of twin births was May (14.8%). The avarage age of women with twins was 28.9±9.7. Twins were born mostly by multiparas (2–4 deliveries). 94 (74%) twins were born on term and 33 (26%) twins before

* **Odjel ginekologije i porodništva, Županijska bolnica Livno** (prim. Žarko Mišić, dr. med.; Ivica Mamić, dr. med.; prim. Stipe Krezo, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb** (Andrea Plavec, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Split** (Boris Bačić, dr. med.; mr. sc. Deni Karelović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. Ž. Mišić, Odjel ginekologije i porodništva, Županijska bolnica Livno, 34 000 Livno, BiH

Primljeno 4. ožujka 2003., prihvaćeno 26. veljače 2005.

term. 74 newborns (7‰) from singletons and 11 (43‰) from twins died during perinatal period. Twins were delivered by cesarean section (27%) three times more often than singletons (8%). Hypertension in twin pregnancies (7%) was twice as frequent as in singletons (4%). 132 (51.6%) male and 122 (48.4%) female newborns were born. The distribution according to sex was: 58 pairs »male-female«, 37 »male-male« and 32 pairs »female-female«. The distribution according to presentation at birth was: 49% »cephalic-cephalic«, 29% »cephalic-breech«, 12% »cephalic-transverse«, 5% »breech-breech« and all other combinations got 5%. In conclusion, our results during the war and after the war were not different from other centers and studies thanks to good antenatal care and selection of twin pregnancies for transportation on time to the center with higher level of health care.

Liječ Vjesn 2005;127:7–11

Broj višeplodnih poroda značajno se povećao u posljednja dva desetljeća.[1,2] Broj blizanačkih trudnoća u SAD-u porastao je 50%, a broj troplodnih i ostalih višeplodnih poroda porastao je 404%. Broj jednoplodnih poroda, suprotno tomu, povećao se samo 6%. Učestalost blizanačke trudnoće je 1/94 trudnoće, a za porodničara je bitna zbog značajno nepovoljnijeg perinatalnog ishoda trudnoće, odnosno češćih prijevremenih poroda.[3,4] Blizanci su najčešće rezultat oplodnje dvaju odvojenih jajašaca, mnogo rjeđe radi se o monozigotnim blizancima, približno jedan par na 200 svih poroda, a učestalost je vrlo ovisna o rasi, nasljeđu, dobi i paritetu. Učestalost dizigotnih blizanaca je pod značajnim utjecajem rase, nasljeđa, dobi majke, pariteta i posebice lijekova za liječenje steriliteta.[5,6] Ultrazvučna ispitivanja ranih trudnoća dokazala su da je učestalost blizanaca u prvom trimestru mnogo veća nego učestalost blizanaca na porodu. Višeplodna trudnoća zastupljena je s tri posto svih trudnoća.[7] Svaka sedma od 12% spontanih višeplodnih koncepcija dočeka termin.[8–10] Učestalost višeplodnih poroda varira značajno među rasama i etničkim skupinama. Marijanski otoci su prepoznatljivi po porodu jedne blizanačke trudnoće na 100 poroda među bjelkinjama, s jednom na 80 trudnoća među crnkinjama. Porod blizanaca u Aziji je rjeđi, npr. u Japanu je samo jedan na 155 poroda. Višeplodna trudnoća u obiteljskoj anamnezi majke značajan je predisponirajući čimbenik. Učestalost višeplodne trudnoće povećava se od puberteta, s najmanjom ovarijskom aktivnošću, do najveće učestalosti u dobi od 37 godina, kada je najveća hormonska stimulacija i na razini je dvostruke ovulacije.[11] Indukcija ovulacije upotrebom gonadotropina ili klomifena značajno potiče višestruke ovulacije. Incidencija višeplodnih gestacija poslije primjene klasičnih gonadotropina je od 16 do 40%, a 70% njih čine blizanačke trudnoće.[12] Indukcija ovulacije povećava dizigotna i monozigotna začeća blizanaca.[13] Spontani pobačaj češći je u višeplodnim trudnoćama u odnosu na jednoplodne.[14] Velike malformacije pojavljuju se u dva posto, a male u četiri posto blizanaca.[15,16] Višeplodne trudnoće najčešće su karakterizirane nižom porodnom težinom, a posljedica su većinom smanjenog fetalnog rasta i prijevremenog poroda. Općenito, veći broj fetusa, veći stupanj smanjenja rasta.[17,18] Stupanj majčinskih fizioloških promjena veći je u višeplodne nego u jednoplodne trudnoće. Već u prvom trimestru žena s višeplodnom trudnoćom češće ima mučnine i povraćanja nego što je kod jednoplodnih trudnoća iz razloga koji još nisu jasni. Normalan volumen krvi majke više se povećava u blizanačkim trudnoćama.[19] Trudnice s višeplodnom trudnoćom češće boluju od preeklampsije, edema, varikoziteta, probavnih i drugih smetnji.[20]

Cilj

Cilj rada bio je ispitati perinatalni ishod iz blizanačkih trudnoća u rodilištima Livno i Knin u trinaestogodišnjem razdoblju, od 1990. do 2002. godine. Promatrani parametri su: incidencija rađanja blizanaca, rađanje blizanaca po mjesecima i sezonama, rađanje blizanaca u odnosu na paritet i dob majke, skupine blizanaca prema gestacijskoj dobi, spolna zastupljenost blizanaca i parova u porodu, prezentacija blizanaca u porodu, ishod jednoplodnih i blizanačkih poroda.

Materijal i metode

Retrospektivno je ispitan perinatalni ishod 127 blizanačkih trudnoća u rodilištima Livno i Knin u trinaestogodišnjem razdoblju, od 1990. do 2002. godine. Ukupno je bilo 10 729 poroda od kojih je 127 (1,2%) iz blizanačke trudnoće. Obrađeni su blizanci od 28. tjedna trudnoće i 1000 g i veće težine.

Podaci su dobiveni uvidom u rađaoničke protokole, povijesti bolesti, kopije otpusnih pisama te dijelom u trudničke knjižice i zdravstvene knjižice djeteta. Zdravstvena knjižica djeteta je dokument koji bi se trebao za svako novorođeno čedo otvoriti i ispuniti u rodilištu odmah nakon rođenja. Ona sadržava između ostalog i podatke koji se odnose na dob, paritet majke, komplikacije u trudnoći, način vođenja poroda, podatke o prethodnim trudnoćama, tjelesne težine i duljine blizanaca te datume rođenja, spol i gestacijsku dob blizanaca.

Kontrolnu skupinu činile su 10 602 spontano začete jednoplodne trudnoće. U obradi korištena je deskriptivna statistika: t-test i χ^2-test (STATISTICA 6.0).

Kako se radi o retrospektivnoj studiji, a u raspoloživoj dokumentaciji za većinu blizanaca nismo imali podatke o korionicitetu, amniocitetu i placentaciji, te podatke nećemo ni prikazati, no ubuduće ćemo ih prospektivno pratiti.

Rezultati

U trinaestogodišnjem razdoblju (1990.–2002.) u rodilištima Livno i Knin rođeno je 10 856-ero djece, od čega 127 (1,2%) poroda iz blizanačke trudnoće (tablica 1). Između promatranih rodilišta ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti rađanja blizanaca (p=0,89). Isto tako, u rodilištu Livno statistički nije značajna razlika u učestalosti rađanja blizanaca s obzirom na ratno i poslijeratno razdoblje (p=0,59). Troplodnih, četveroplodnih i ostalih višeplodnih poroda ni u jednom od promatranih rodilišta nije bilo.

Analizirajući porode blizanaca po kalendarskim mjesecima, uočili smo da je najviše blizanaca rođeno u mjesecu svibnju (13,4%) kada je bila i najveća učestalost poroda blizanačkih trudnoća (2,04%). Broj rođenih blizanaca u mjesecu svibnju statistički je značajno veći u odnosu na broj blizanaca tijekom ostalih mjeseci u godini (p=0,047). Najmanje blizanaca rođeno je u listopadu (4,7%) kada je i učestalost takvih poroda bila

Tablica 1. *Učestalost blizanačkih trudnoća u rodilištima Knin i Livno od 1990. do 2002. godine*

Table 1. *The frequency of twin births in maternity wards in Knin and Livno in the period 1990–2002*

Rodilište Maternity ward	Ukupno poroda Total births (N)	Porodi blizanaca Twin births (N)	Twin births Porodi blizanaca (%)
Livno	9087	107	1,18
rat/war	3004	38	1,26
poraće/postwar	6083	69	1,13
Knin	1642	20	1,22
Ukupno/Total	10729	127	1,18

χ^2=0,82; p=0,59, Livno rat-poraće/war-postwar
χ^2=0,67; p=0,89, Livno:Knin

Tablica 2. *Porodi blizanaca po kalendarskim mjesecima u odnosu na ostale porode*
Table 2. *Twin births according to calendar month in relation to other births*

Mjesec Month	Mjesečna distribucija poroda blizanaca Monthly distribution of twin births		Mjesečna distribucija jednoplodnih poroda Monthly distribution of singleton births		Frekvencija rađanja blizanaca Frequency of twin births	
	N	%	N	%	N	%
Siječanj January	12	9,5	853	8,1	12/864	1,39
Veljača February	13	10,2	831	7,7	13/844	1,54
Ožujak March	10	7,9	854	8,1	10/864	1,16
Travanj April	6	4,74	759	7,2	6/765	0,78
Svibanj May	17	13,4	815	7,7	17/832	2,04
Lipanj June	8	6,3	845	8,0	8/852	0,92
Srpanj July	15	11,8	894	8,4	15/909	1,65
Kolovoz August	7	5,5	921	8,7	7/928	0,75
Rujan September	15	11,8	1023	9,6	15/1038	1,45
Listopad October	6	4,7	1018	9,6	6/1024	0,59
Studeni November	11	8,7	881	8,3	11/892	1,25
Prosinac December	7	5,5	908	8,6	7/915	0,77
Ukupno Total	127	100,0	10602	100,0	127/10729	1,18

t=4,82; p=0,047 – mjesec svibanj u odnosu na ostale mjesece
May in relation to other months

Tablica 3. *Usporedba distribucije životne dobi i pariteta majki iz jednoplodnih i blizanačkih poroda*
Table 3. *Distribution of age and parity of mothers of twins and others*

Životna dob Age	Distribucija poroda blizanaca Delivery distribution of Twins		Distribucija jednoplodnih poroda Delivery distribution of singleton births		Učestalost rađanja blizanaca Frequency of twin births	
	N	%	N	%	N	%
do 19	5	3,9	287	2,9	5/292	1,71
20–29	70	55,1	5927	55,5	70/5997	1,17
30–34	35	27,6	3323	31,2	35/3358	1,04
35–39	17	13,4	961	9,2	17/978	1,77
≥40	0	0,0	104	1,2	0/104	0
Paritet/Parity						
Prvorotkinja Primipara	41	32,3	3122	29,5	41/3163	1,30
Višerotkinja Pluripara (2–4)	76	59,8	6803	63,8	76/6879	1,10
Mnogorotkinja Multipara (≥5)	10	7,9	677	6,7	10/687	1,46
Ukupno/Total	127	100,0	10602	100,0	127/10729	1,18

najmanja (0,59%). Sveukupan broj poroda bio je najveći u mjesecu rujnu, čak 1038 kada je bio i najveći broj poroda jednoplodnih trudnoća (1023) (tablica 2).

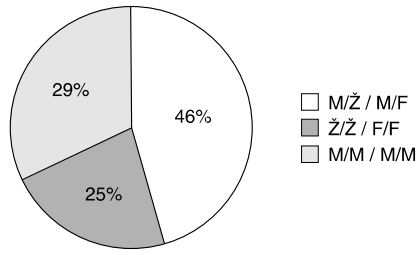
Najviše majki blizanaca nalazi se u dobnoj skupini od 20 do 29 godina, njih 70 (55,1%). Prosječna dob žena koje su rađale blizance je 28,9±9,7 godina, a onih iz jednoplodnih poroda 28,4±10,3 godina (tablica 3.). Kod tri rodilje, u dobi od 18, 19 i 24 godine pozitivna je obiteljska anamneza na blizanačke trudnoće, a jedna je rodilja blizanka. Blizance su češće rađale mnogorotkinje (1,46%), odnosno žene s 5 i više poroda, dok je distribucija unutar blizanačkih trudnoća u korist višerotki (59,8%) u odnosu na prvorotkinje i mnogorotkinje (tablica 3).

Tablica 5. *Usporedba ishoda blizanačkih trudnoća s jednoplodnim porodima u Livnu i Kninu*
Table 5. *Selected outcomes in twin pregnancies compared with singletons delivered at hospitals in Livno and Knin*

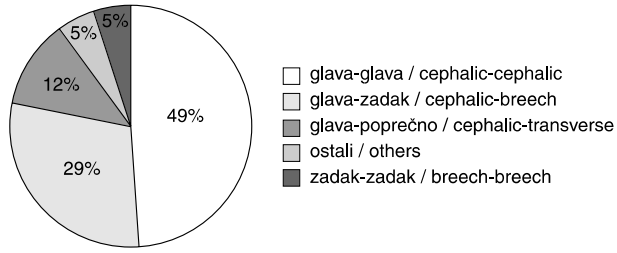
Ishod Outcome	Jednoplodne Singletons	Blizanci Twins
Žene rodilje/Women delivered	10 602	127
Rođeno/Births	10 602	254
Fetalni mortalitet Fetal mortality	57 (5,4‰)	7 (27,6‰)
Neonatalni mortalitet Neonatal mortality	17 (1,6‰)	4 (16,1‰)
Perinatalni mortalitet Perinatal mortality	74 (7,0‰)	11 (43,3‰)
Vrlo niske porođajne težine (<1500 g) Very low birthweight (<1500 g)	64 (0,6%)	6 (5%)
Hipertenzija u trudnoći Pregnancy hypertension	424 (4%)	9 (7%)
Carski rez/Cesarean section	864 (8%)	34 (27%)

U terminu (≥37 tjedana gestacije) rođena su 94 blizanaca (74%), a 33 (26%) parova rođeno je prijevremeno. Samo je jedna blizanačka trudnoća završena u dobi do 28. tjedna gestacije, bez bilježenja poroda iz skupine jednoplodnih trudnoća (tablica 4). S obzirom na trajanje gestacije uočili smo statistički značajno veću učestalost poroda blizanaca u 35. i 36. tjednu gestacije u odnosu na one jednoplodne (p<0,0001).

Perinatalno je umrlo 74-ero djece (7‰) iz jednoplodne trudnoće, dok je 11-ero novorođenčadi umrlo iz blizanačke trudnoće (43‰). Učestalost djece vrlo niske porođajne težine (<1500 g) bila je pet puta veća u blizanačkim (5%) nego u jednoplodnim trudnoćama (0,6%). Carskim rezom tri puta je češće dovršena blizanačka trudnoća (27%) u odnosu na jednoplodnu (8%).



Slika 1. *Prikaz parova blizanaca po spolu*
Figure 1. *Twins by sex*



Slika 2. *Prezentacija blizanaca za vrijeme poroda*
Figure 2. *Presentation of twins on admission for delivery*

Tablica – Table 4. *Distribucija poroda prema dobi trudnoće pri porodu / Distribution of births according to gestation*

Gestacijska dob (tjedni) Gestational age (weeks)	Distribucija poroda blizanaca Distribution of twin births		Distribucija jednoplodnih poroda Distribution of singleton births		χ^2-test	P	Frekvencija (%) Frequency (%)
	N=127	(%)	N=10 602	(%)			
<28.	1	0,8	0	0	–	–	–
28–30	1	0,8	31	0,3	1,02	0,3	3,13
31–32	3	2,4	95	0,9	2,89	0,089	3,06
33–34	7	5,5	381	3,6	1,21	0,27	1,80
35–36	21	16,5	493	4,7	31,8	<0,0001	1,09
37–39	77	60,6	7110	66,8	0,48	0,487	1,07
≥40.	17	13,4	2492	23,7	4,84	0,028	0,68

Hipertenzija je u blizanačkim trudnoćama (7%) gotovo dvostruko češća negoli u jednoplodnima (4%) (tablica 5).

Iz blizanačkih trudnoća rođeno je 132-je (51,6%) muške i 122-je (48,4%) ženske djece. Omjer parova blizanaca prema spolu je 58 parova muško-žensko, 37 parova muško-muško i 32 para žensko-žensko (slika 1).

Prema prezentaciji blizanaca u vrijeme poroda bilo je 49% glava-glava, 29% glava-zadak, 12% glava-poprečno te 5% zadak-zadak i 5% ostale inačice prezentacije (slika 2).

Rasprava

Učestalost rađanja blizanaca u SAD-u u crnkinja je 15,8, a u bjelkinja 11,3, dok je u Engleskoj 12,3 na 1000 poroda. Rezultati našeg istraživanja poklapaju se s prethodno navedenima, a iznose 11,8 na 1000 poroda u oba rodilišta.

U studiji od 4000 ispitanica, White i Wyshak[21] uočena je u žena, koje su dizigotne blizanke, vjerojatnost da rode blizance jedan na 58 poroda. Međutim, kada žena nije blizanka, ali je njezin suprug bio dizigotni blizanac, vjerojatnost da rodi blizance je jedan na 116 trudnoća. Na žalost, s obzirom na ratno i poratno vrijeme u nas se nisu posebno bilježili dizigotni blizanci, a valja pretpostaviti da bi to bilo od značenja.

U našem ispitivanju učestalosti rađanja blizanaca po kalendarskim mjesecima i sezonama, imali smo najviše blizanačkih poroda u svibnju, srpnju i rujnu, a najmanje u listopadu i prosincu, što je u skladu s rezultatima drugih autora. Objašnjenja koja nude druge studije su insolacija,[22] utjecaj nutritivnih i drugih čimbenika.[23] Studija Wallera i sur. koja je obuhvaćala blizanačke trudnoće u razdoblju od 1996. do 1998. u Texasu pokazala je porast učestalosti blizanačkih trudnoća od 4,6%, nakon uvođenja povećanja udjela folne kiseline u žitnih pahuljica kao preporuke proizvođačima, uvedene 1. siječnja 1998. Ovi rezultati dobiveni su usporedbom ovih dvaju razdoblja uzimajući u obzir majčinu dob, rasu, obrazovanje, paritet i sezonu začeća. Učestalost rađanja blizanaca više je povezana s prehranom nego s konstitucijom žene[24] što dobro korelira s razdobljem Domovinskog rata u nas, kada su humanitarne organizacije nadoknađivale nedostatak hrane, pa se u našim rezultatima ne bilježi odstupanje u pojavnosti blizanaca između ratnog i poslijeratnog razdoblja, a što bi se na temelju rezultata drugih studija očekivalo.

U oko 50% začetih blizanaca, nakon prvih nekoliko tjedana trudnoće, razvija se samo jedan plod, no točnu incidenciju je teško odrediti. Učestalost poroda blizanaca uvelike je ovisna o rasi, naslijeđu, dobi i paritetu majke. Prvobitno su bila mišljenja da će učestalost ovisiti o načinu liječenja neplodnosti. Danas je sigurno da je učestalost dizigotnosti povećana poslije uvođenja reprodukcijske tehnologije.

Naznačena razlika u učestalosti blizanačkih trudnoća može biti posljedica i rasnih različitosti u nivoima folikulostimulirajućeg hormona (FSH) koji može dovesti do višeplodne trudnoće. U populaciji Nigerijaca,[25] srednja vrijednost FSH viša je u žena koje su zanijele blizance nego u žena koje su zanijele samo jedan plod. Žene koje su imale više od jednog para blizanaca imaju još više razine FSH. Pad učestalosti blizanačkih trudnoća poslije 37. godine života žene moguć je odraz slabosti Graafova folikula.

Povećanje pariteta do sedam isto tako povećava blizanačko začeće ovisno o majčinoj dobi, pri čemu je u većini studijskih populacija jači naglasak na paritetu nego na dobi. U Nigeriji je učestalost blizanaca od jedan u 50 (2%) trudnoća među prvorotkinjama, do jedan na 15 (6,6%) u žena sa šest i više poroda. Ovo neuobičajeno povećanje broja višeplodnih poroda je javnozdravstveni problem Nigerije zato što djeca iz blizanačkih trudnoća manje preživljavaju i imaju potrebu za duljim zdravstvenim nadzorom zbog prijevremenog rođenja.[25] Kod nas je učestalost blizanaca 1,3% kod prvorotkinja i 1,46% u žena sa šest i više poroda.

Powers i Kiely[3] koristili su se prijavama rođenja i smrti djece za 7,4 milijuna jednoplodnih poroda i 156 690 poroda blizanaca u 1995. i 1996. godini mjereći utjecaj blizanaca na nacionalni morbiditet i mortalitet djece. Premda blizanci nisu relativno česti, približno 1/94 trudnoće, brojniji su u nepovoljnim ishodima trudnoće, ponajprije kao posljedica prijevremenog rođenja. Novorođenčad iz višeplodnih trudnoća predstavlja visokorizičnu skupinu zbog velike učestalosti prematuriteta i dismaturiteta, što se ogleda u većem fetalnom (FM), ranom neonatalnom (RNM) i perinatalnom mortalitetu (PNM). U *Parkland Hospital*, djeca blizanačkih trudnoća čine samo jedan od 45 rođenih, ali još sudjeluju s jedan u 11 perinatalno umrlih.[8] U našim promatranim rodilištima djeca blizanci su jedan od 46 rođenih, a sudjeluju s jedan u osam perinatalno umrlih. Na tablici 5. vidi se učestalost FM, RNM i PNM iz jednoplodnih i blizanačkih trudnoća.

U livanjskom rodilištu, PNM i FM ostaju na niskim brojkama iz zadnje dvije godine ratnog razdoblja, rani neonatalni mortalitet je gotovo eliminiran što nije u skladu s ranijim istraživanjem o ishodima blizanačkih trudnoća u južnoj regiji Hrvatske (Zadar, Split, Šibenik) tijekom rata.[26] Naši su rezultati posljedica dobrog antenatalnog nadzora, ali i transporta 128 (3,2%) ugroženih trudnoća i 87-ero (2,1%) ugrožene novorođenčadi u bolnice više razine zdravstvene zaštite.[27]

Zabilježili smo 40–47% novorođenčadi sa zastojem rasta za gestacijsku dob (<5. centile) u blizanačkih trudnoća, što je 4–5 puta veća učestalost zastoja rasta nego kod novorođenčadi iz jednoplodnih trudnoća. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb prosječna je težina rođene djece iz višeplodne trudnoće 2433±575,8 g, perinatalni mortalitet djece iz blizanačke trudnoće u Klinici je 6,6%, i to prvog blizanca 6,0%, a drugog 7,2%,[28] dok je u nas 4,3%, i to prvog blizanca 3,9%, a drugog 4,7%. U kninskom rodilištu malen je broj nedonošene djece i samo 2,7% djece niske porođajne težine.[29] Ovakve rezultate objašnjavamo činjenicom da su mnoge rizične blizanačke trudnoće, uočene kvalitetnom antenatalnom skrbi u oba centra pravodobno poslane u središta više razine zdravstvene zaštite i time eliminirane iz istraživanja.

Prijevremeni porod je dodatno obilježje koje utječe na perinatalni mortalitet i morbiditet. Kod nas se gotovo trećina blizanaca rađa prijevremeno, a gotovo svaki treći od njih premješten se u viši centar zbog rizika od prijevremenog rođenja te rizičnosti koju blizanačka trudnoća sama po sebi predstavlja. Plodovi u višeplodnim trudnoćama podložni su različitim komplikacijama kao što su strukturne malformacije, međublizanački transfuzijski sindrom, što dodatno povećava mrtvorođenost.

Postotak dovršenja trudnoća carskim rezom u ratu kretao se od 5,0 do 8,4%, a razlog tomu je što su sve rizične trudnoće upućene u središta više zdravstvene zaštite.[30] Porodi su kod jednoplodnih trudnoća većinom dovršeni vaginalno (91,6%), dok je blizanačkih trudnoća vaginalno dovršeno oko 73%. Novorođenčad iz jednoplodnih trudnoća u prosjeku su boravila u rodilištu 3,4 dana, dok su novorođenčad iz višeplodnih trudnoća boravila 7,8 dana. Novorođenčad iz blizanačkih trudnoća koja su zahtijevala intenzivnu skrb premještena su na Odjel intenzivne neonatološke skrbi KB Split.

Conde-Agudelo i sur. u studiji više od 15 000 blizanačkih trudnoća uočili su dvostruko veći rizik preeklampsije, postpartalnog krvarenja i majčinske smrti. Blizanačka trudnoća više opterećuje organizam nego jednoplodna trudnoća, što dovodi do češćih smetnji i komplikacija, osobito u drugom trimestru trudnoće.[4] I naši rezultati pokazuju značajno više komplikacija u blizanačkim trudnoćama (tablica 5), što odgovara podacima iz literature.

Postotak začeća muškog ploda u ljudskoj se vrsti smanjuje kako se povećava broj fetusa u trudnoći. Strandskov i suradnici[31] našli su da je omjer spolova ili postotak muških plodova kod 31 milijun jednoplodnih poroda u SAD-u bio 51,6%. Za blizance je bio 50,9%; trojke 49,5% i četvorke, 46,5%. Nude se dva objašnjenja. Prvo je vrlo poznata razlika fetalnog mortaliteta između spolova koja vrijedi za novorođenčad, djecu i odrasle. Preživljavanje je uvijek u korist ženskog spola, a tek potom muškoga. Populacijski pritisak s višebrojnim fetusima u uterusu ima za posljedicu biološku tendenciju naznačenu za jednoplodne trudnoće. Drugo objašnjenje je da određenje ženskog spola daje zigote povećane tendencije dijeljenja za blizance, trojke ili četvorke.[31] Naš rezultat omjera spolova za blizance je 52% muškog spola, što se može objasniti malom populacijom ispitivanja, ali i slanja nezanemarivog dijela blizanačkih trudnoća u središte više razine zdravstvene zaštite.

Zaključak

Naši rezultati podudaraju se s podacima iz literature, bez obzira na ratno i poslijeratno razdoblje što pripisujemo kvalitetnoj antenatalnoj skrbi i pravodobnom premještaju ugroženih blizanačkih trudnoća u središta više razine zdravstvene zaštite, što je u slučaju obaju rodilišta bila Klinička bolnica Split kojoj i ovaj put zahvaljujemo na suradnji i u ratnom i poslijeratnom razdoblju.

LITERATURA

1. *Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M i sur*. Trends in twin birth outcomes and prenatal care utilisation in the United States, 1981–1987. JAMA 2000;283:335–9.
2. *Martin JA, Park MM*. Trends in twin and triplet births 1980–1997. National Vital Statistics Reports. National Center for Health Statistics. 1999; 47(24).
3. *Powers WF, Kiely JL*. The risks confronting twins: A national perspective. Am J Obstet Gynecol 1994;76:131–5.
4. *Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lindmark G*. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. Obstet Gynecol 2000;95: 899–904.
5. *Bressers WM, Eriksson AW, Kostense PJ, Parisi P*. Increasing trend in the monozygotic twinning rate. Acta Genet Med Gemellol (Roma) 1987; 36:397–400.
6. *Jewel SE, Yip R*. Increasing trends in plural births in the United States. Obstet Gynecol 1995;85:229–32.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Special problems of multiple gestation. Education Bulletin No. 253. 1998.
8. *Boklage CE*. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. Int J Fertil 1990;35:79–9.
9. *Kol S, Levron J, Lewit N, Drugan A, Itskovitz-Eldor J*. The natural history of multiple pregnancies after assisted reproduction: is spontaneous fetal demise a clinically significant phenomenon? Fertil Steril 1993;60:127–30.
10. *Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicoladies KH*. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1203–8.
11. *Bruner JP, Rosmond RL*. Twin-to-twin transfusion syndrome: A subset of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. Am J Obstet Gynecol 1993;169:925.
12. *Schenker JG, Yarkoni S, Granat M*. Multiple pregnancies following induction of ovulation. Fertil Steril 1981;35:105–9.
13. *Brambati B, Tului-Baldi M, Guercilen S*. Genetic analysis prior to selective fetal reduction in multiple pregnancy: Technical aspects and clinical outcome. Hum Reprod 1995;10:818–23.
14. *Uchida IA, Freeman VCP, Gedeon M, Goldmaker J*. Twinning rate in spontaneous abortions. Am J Hum Genet 1983;35:987–92.
15. *Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Theiry M, Boelaert R*. The value of twin surveys in the study of malformation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983;14:347–51.
16. *Seidman D, Ben-Rafael Z, Bider D, Recalbi K, Masiach S*. The role of cervical cerclage in the management of uterine anomalies. Surg Gynecol Obstet 1991;173:384–9.
17. *Buekens P, Wilcox A*. Why do small twins have a lower mortality rate than small singletons? Am J Obstet Gynecol 1993;168:937–99.
18. *Rodis JF, Lawrence A, Egan JFX, Borgida AF, Leo MV, Campbell WA*. Comprehensive fetal ultrasonographic growth measurements in triplet gestations. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1128–33.
19. *Moneski M, Moneski F, Fuc'ab G*. Reproductive impairement of women with unicornuate uterus. Acta Eur Fertil 1988;19:273–8.
20. *Quigley MM, Cruikshank DP*. Polyhidramnios and acute renal failure. J Reprod Med 1977;19:92–5.
21. *White C, Wishak G*. Inheritance in human dizygotic twining. N Engl J Med 1964;271:1003–12.
22. *Stumpf WE, Denny E*. Vitamin D (soltriol), light and reproduction. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1375–9.
23. *Kasum M, Dražančić A, Đelmiš J*. Dnevni, tjedni i sezonski ritam rađanja. Gynaecol Perinatol 1994;3,4:147–51.
24. *Waller DK, Tita AT, Annegers JF*. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. Paediatr Perinat Epidemiol. 2003;17:378–83.
25. *Azubuike JC*. Multiple births in Igbo women. Br J Obstet Gynaecol 1982; 89:77–84.
26. *Mikulandra F, Periša M, Tadin I, Banović I, Vrančić Z, Crvelin R*. Perinatal Mortality in Twins in South Croatian Area before and during the 1991/93 War. Croatian Med J 1996;37:26–29.
27. *Mišić Ž, Mamić I, Baranik J, Krezo S, Karelović D, Bačić B*. Perinatalna skrb u Livnu u ratu i neposrednom poraću. Gynaecol Perinatol 2001;10: 174–9.
28. *Veček N*. Višeplodna trudnoća.U: Dražančić A, ur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 1994, 305–10.
29. *Mišić Z, Krezo S, Mamić I, Bošnjak T, Karačić S, Čičak M, Bićanić M, Bačić B*. Perinatalna skrb u Kninu u neposrednom poraću. Liječ Vjesn 2001;123:116–20.
30. *Mišić Ž, Krezo S, Karelović D, Mamić I, Čičak M, Bićanić M, Bošnjak T, Karačić S*. Porodnička djelatnost u Livnu i Hercegbosanskoj Županiji za vrijeme rata 1990.–1994. godine. Gynaecol Perinatol 2000;9:145–8.
31. *Strandskov HH, Edelen EW, Siemens GI*. Analysis of the sex ratios among single and plural births in the total white and coloured U.S. populations. Am J Phys Anthropol 1946;4:491–5.

BETA-LAKTAMAZE I NJIHOVA ULOGA U REZISTENCIJI
II. DIO: Beta-laktamaze u 21. stoljeću

BETA-LACTAMASES AND THEIR ROLE IN RESISTANCE
PART 2: Beta-lactamases in 21st century

BRANKA BEDENIĆ*

Deskriptori: Beta-laktamaze – klasifikacija, metabolizam, antagonisti i inhibitori; Beta-laktamska rezistencija – genetika; Beta-laktamski antibiotici – farmakologija; Enzimski inhibitori – farmakologija; Gram-negativne bakterije – enzimologija, učinci lijekova

Sažetak. Rezistencija na β-laktamske antibiotike sve se više povećava, najviše zbog produkcije različitih β-laktamaza. Zbog mogućnosti da plazmidi akviriraju različite determinante rezistencije, sve više bolničkih bakterijskih izolata postaje rezistentno na velik broj različitih antibiotika. Najvažnije β-laktamaze koje ugrožavaju upotrebu β-laktamskih antibiotika u današnje su vrijeme β-laktamaze proširenog spektra, inhibitor-rezistentne TEM i SHV-β-laktamaze i karbapenemaze. Karbapenemaze su β-laktamaze koje hidroliziraju karbapeneme. Svrstane su u molekularne grupe A, B i C. Grupa A obuhvaća karbapenemaze osjetljive na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Većina je kodirana kromosomski, ali neke od njih su i plazmidne kao KPC u *Klebsiella pneumoniae* i GES-2 u *Pseudomonas aeruginosa*. U grupi B su metalo-β-laktamaze iz IMP i VIM-serije. Karbapenemaze iz grupe D su najčešće u *Acinetobacter baumannii,* a uzrokuju rezistenciju na karbapeneme ako postoje i drugi mehanizmi rezistencije kao npr. promjene u porinima. Inhibitor-rezistentne β-laktamaze jedan su od najvažnijih uzroka rezistencije na β-laktam-inhibitorske kombinacije. Rezistencija na takve formulacije može biti također uzrokovana hiperprodukcijom TEM-1-β-laktamaze, modifikacijama proteina vanjske membrane ili produkcijom OXA-β-laktamaza. IRT-enzimi nastaju od parentalnih TEM-1 i TEM-2-β-laktamaza točkastim mutacijama u β-laktamaznome genu. Česta primjena β-laktamaznih inhibitora u bolnicama i u općoj medicini selekcionira sojeve s takvim mutacijama u hospitalnoj i izvanbolničkoj sredini.

Descriptors: Beta-lactamases – classification, metabolism, antagonists and inhibitors; Beta-lactam resistance – genetics; Beta-lactams – pharmacology; Enzyme inhibitors – pharmacology; Gram-negative bacteria – enzymology, drug effects

Summary. Resistance to β-lactam antibiotics continues to increase, mostly due to the presence of various β-lakta mases. As a result of the ability of the plasmids to acquire additional resistance determinants, many of the β-lactamase producing pathogens became multidrug resistant.The most important β-lactamases which compomise the use of β-lactams nowdays are extended-spectrum β-lactamases, inhibitor-resistant TEM and SHV β-lactamases and carbapenemases. Carbapenemases are β-lactamases which hydrolyse carbapenems. They belong to molecular classes A, B, and D. Class A comprises carbapenemases sensitive to inhibition by clavulanic acid. Most of them are chromosomaly encoded, but some of them are plasmid-mediated such as KPC-1 in *Klebsiella pneumoniae* and GES-2 in *Pseudomonas aeruginosa*. The class B carbapenemases are metallo-β-lactamases of the IMP or VIM group. The class D carbapenemases are the most frequent in *Acinetobacter baumannii* but confer resistance to carbapenems only if other resistance mechanisms such as porin alterations, are present. Inhibitor resistant β-lactamases are one of the most important causes of resistance to β-lactam-inhibitor combinations. The resistance to these formulations can be also due to hyperproduction of TEM-1 β-lactamase, modifications of the outer membrane proteins or production of OXA-type enzymes. IRT enzymes are derived from parenthal TEM-1 or TEM-2 β-lactamases by point mutations in the β-lactamase gene. The frequent use of β-lactamase inhibitors in hospitals and general practice pose a selection pressure which favours spread of such strains in hospitals and community.

Liječ Vjesn 2005;127:12–21

Uloga kromosomskih AmpC-β-laktamaza u rezistenciji na novije cefalosporine

Kromosomske β-laktamaze gotovo su ubikvitarne kod enterobakterija osim kod salmonela, ali značajno variraju u količini, načinu produkcije i doprinosu rezistenciji.[1] Neke vrste imaju β-laktamaze koje spadaju u molekularnu grupu A, a neke u grupu C. Ekspresija može biti inducibilna, konstitutivna visokog stupnja ili konstitutivna niskog stupnja, što ovisi o vrsti i soju.[2,3]

AmpC-β-laktamaze su kromosomske β-laktamaze koje su inducibilne u većine sojeva *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp. i *P. aeruginosa*.[4,5] Cefalosporini prve generacije, ampicilin i amoksicilin induciraju AmpC-β-laktamaze i podložni su hidrolizi tim enzimima, pa su kao posljedica toga AmpC-inducibilini sojevi rezistentni. Cefalosporini treće generacije, cefuroksim, piperacilin i aztreonam su također labilni u prisutnosti tih β-laktamaza, ali su slabi induktori pa su zbog toga β-laktamaza-inducibilni sojevi osjetljivi ako ne postoje drugi mehanizmi rezistencije.[6] Problem kod primjene cefalosporina kod bakterija s inducibilinim AmpC-β-laktamazama jest selekcija dereprimiranih mutanata koji proizvode velike količine β-laktamaze neovisno o prisutnosti induktora kao rezultat genske mutacije. Takvi su mutanti rezistentni na gotovo sve peniciline i cefalosporine.[7] Karbapenemi su jaki induktori AmpC-β-laktamaza, ali su stabilni u njihovoj prisutnosti, međutim mogu antagonizirati učinak cefalosporina i penicilina ako se primjenjuju zajedno s njima.[8]

Dereprimirani mutanti danas se sve češće pojavljuju u izolatima *Enterobacter* spp., *C. freundii* i *Serratia* spp. Njihova prevalencija je porasla s > 5% na 25 do 40% u većini bolnica u SAD-u[4,5] i Europi.[1] Za to su odgovorni selekcija cefalosporinima širokog spektra i širenje sojeva u bolničkom ambijentu. Rizik selekcije dereprimiranih mutanata u toku terapije ovisi o tipu infekcije i uzročnom agensu. Najviši postotak hiperpro-

* **Zavod za mikrobiologiju, ŠNZ »A. Štampar«** (doc. dr. sc. Branka Bedenić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Bedenić, Zavod za mikrobiologiju, ŠNZ »A. Štampar«, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

Primljeno 16. siječnja 2003., prihvaćeno 16. prosinca 2004.

ducenata se selekcionira tokom liječenja sepse koju uzrokuje *Enterobacter* spp,[9] zatim pneumonije,[4] a vrlo malo kod infekcija urinarnog trakta zbog toga što koncentracije antibiotika na tim mjestima premašuju MIK za dereprimirane sojeve.[4] Takvi izolati rezistentni su na većinu cefalosporina uključujući i treću generaciju, cefamicine, aminopeniciline i monobaktame. Osjetljivi su jedino na temocilin i karbapeneme. Cefepim i cefpirom obično zadržavaju umjerenu aktivnost koja se gubi u prisutnosti većeg inokuluma.[1,10] Piperacilin i tikarcilin su slabije aktivni prema dereprimiranim mutantima nego prema inducibilnim sojevima, ali imaju manji potencijal selekcije dereprimiranih mutanata nego cefalosporini proširenog spektra.[11] Karbapenemi pokazuju podjednaku aktivnost prema dereprimiranim i inducibilnim organizmima i ne selekcioniraju dereprimirane mutante *in vivo* i *in vitro*. Oni mogu inducirati produkciju β-laktamaze, ali taj je efekt prolazan i ima terapijsko značenje jedino ako se karbapenemi primjenjuju zajedno s novijim cefalosporinima, što nije preporučljivo zbog antagonističkog učinka[1]. Klavulanska kiselina također djeluje kao induktor AmpC-β-laktamaza i može antagonizirati djelovanje partnerskog β-laktama kod bakterija s inducibilnom ekspresijom kromosomskih β-laktamaza.[12,13] U terapiji infekcija uzrokovanih takvim organizmima preporučuje se primjena karbapenema, kinolona ili temocilina.[1]

Kako se može prepoznati u laboratoriju AmpC-inducibilna enterobakterija? Najbolji je način precizna identifikacija vrste. Preporuka je da se *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *Providencia* spp. i *M. morganii* označe kao rezistentni na sve cefalosporine treće generacije, osim ako se radi o izolatima iz urina gdje se mogu postići visoke koncentracije cefalosporina.[6,14] Objašnjenje za to je činjenica da AmpC-inducibilni organizam dobiven od bolesnika prije početka terapije može biti osjetljiv na cefalosporin, međutim prilikom kliničke primjene tih lijekova može doći do selekcije dereprimiranih mutanata i do terapijskog neuspjeha.[15] Takva preporuka ne vrijedi za *P. aeruginosa* jer ta vrsta vrlo brzo mutira i postaje rezistentna i na alternativne lijekove kao što su karbapenemi i fluorokinoloni.[6]

AmpC-inducibilna vrsta može se jednostavno otkriti u laboratoriju s pomoću cefoksitin/cefotaksim disk-antagonističkog testa. Na ploču zasijanu testiranim sojem treba postaviti disk cefoksitina I disk cefotaksima na udaljenosti od 25 mm. Inducibilnost se može prepoznati na temelju suženja inhibicijske zone oko diska s cefotaksimom u smjeru prema cefoksitinskom disku.[16,17] Budući da je klavulanska kiselina induktor AmpC-β-laktamaza, pojava sitnih kolonija unutar inhibicijske zone oko ko-amoksiklav diska može biti indikator.[15]

Karbapenemaze

Karbapenemi se razlikuju od penicilina po tome što imaju nezasićenu vezu između C2 i C3-atoma na poziciji 1 tiazolidinskog prstena. Oni se međusobno razlikuju po konfiguraciji postraničnog lanca na C2 i C6-atomu.[18] Hidroksietilni lanac na položaju C6 u trans-konfiguraciji daje izrazitu stabilnost prema β-laktamazama. Njihova velika djelotvornost *in vitro* rezultat je dobre penetracije kroz vanjsku membranu gram-negativnih bakterija i visokog afiniteta za PBP-molekule.[19] Vežu se za PBP-1 i PBP-2-molekule i izazivaju stvaranje sferoplasta i lizu stanica bez stvaranja filamenata. Najvažniji predstavnici su imipenem i meropenem. Meropenem je u odnosu na imipenem slabije aktivan prema gram-pozitivnim bakterijama, ali je zato djelotvorniji prema gram-negativnim bakterijama, posebno prema enterobakterijama, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* i gonokokima. Prednost meropenema je i u tome što nije osjetljiv na dihidropeptidazu koja se nalazi na četkastoj membrani bubrežnih tubula pa se može davati bez cilastatina.[20]

Široki spektar karbapenema je posljedica i njihove izrazite stabilnosti prema β-laktamazama. Imipenem i meropenem su otporni na hidrolizu plazmidnim β-laktamazama grupe A, C i D uključujući i β-laktamaze proširenog spektra iz TEM i SHV-porodice, PER-1 i AmpC-β-laktamaze.[1] Imipenem je jak induktor kromosomskih β-laktamaza grupe I po Richmondu i Sykesu koje proizvode *E. cloacae*, *C.* i *P. aeruginosa*. Za razliku od cefoksitina i cefalosporina širokog spektra indukcija β-laktamaze ne utječe na njegovu djelotvornost *in vitro* budući da je otporan na hidrolizu induciranim enzimom.[20] Indukcija β-laktamaza uzrokuje antagonizam prema penicilinima i cefalosporinima ako se primjenjuje s njima u kombinaciji.

Dereprimirani mutanti koji proizvode konstitutivno velike količine β-laktamaze zbog genske mutacije obično su rezistentni na peniciline i cefalosporine širokog spektra, ali zadržavaju osjetljivost prema imipenemu. To je posljedica brze penetracije kroz vanjsku membranu i stabilnosti prema β-laktamazama.[19] Zbog toga klinička upotreba imipenema nije dovela do rezistencije na taj antibiotik kod enterobakterija. Međutim rezistencija na imipenem se pojavljuje kod *P. aeruginosa* tokom terapije kao rezultat promjena u permeabilnost, a ne zbog hidrolize β-laktamazama.[21]

Otpornost karbapenema prema β-laktamazama nije potpuna. Metalo-β-laktamaze molekularne grupe B koje sadržavaju cink kao kofaktor mogu hidrolizirati karbapeneme. Njih nalazimo u izolatima *P. aeruginosa* i *Stenotrophomonas maltophilia*. Prvi takav enzim nazvan je IMP-1 i prvi put je opisan kod *P. aeruginosa,*[22] da bi kasnije bio pronađen i kod *S. marcescens* i kod *K. pneumoniae.*[23] On dovodi do rezistencije na sve β-laktame osim monobaktama. Karbapenemaze koje uzrokuju stečenu rezistenciju na karbapeneme spadaju u grupe A, B i D po Ambleru.[24] U grupi A nalaze se karbapenemaze koje su inhibirane klavulanskom kiselinom, a pojavljuju se rijetko. Pripadaju u grupu 2f po K. Bush.[3] Mogu biti kodirane kromosomski kao NMC-A, Sme-1, Sme-2, Sme-3 i IMI-1 u *E. cloacae* i *S. marcescens*[25] ili plazmidno kao KPC-1 u *K. pneumoniae*[26] ili GES-2 u *P. aeruginosa.*[27] NMC-A je bila prva karbapenemaza iz grupe A izolirana iz kliničkog izolata *E. cloacae* 1990. u Francuskoj.[28] Bolesnik je dobivao prethodno imipenem. Izolat je pokazivao smanjenu osjetljivost na imipenem, aztreonam i u manjoj mjeri meropenem, a zadržao je potpunu osjetljivost na cefalosporine proširenog spektra. NMC-A signifikantno hidrolizira amino i karboksipeniciline, cefalotin, imipenem i aztreonam. Njegova je aktivnost djelomično inhibirana klavulanskom kiselinom, tazobaktamom i sulbaktamom. NMC-A pokazuje srodnost s penicilinazama proširenog spektra iz TEM i SHV-porodice. NMC-A-gen je kodiran kromosomski, a ekspresija je inducibilna.[29]

SME-1-β-laktamaza identificirana je iz dva klinička izolata *S. marcescens* u Londonu prije nego što su se pojavili karbapenemi na tržištu.[30] Sojevi su bili rezistentni na amino, karboksi i ureidopeniciline, rane cefalosporine, imipenem i aztreonam. Iako SME-1 dijeli samo 68% aminokiselinskog identiteta s NMC-A po supstratnome profilu vrlo su slične.[31] Moguće je da su izolati *S. marcescens* koji sadržavaju bla_{SME}-gen podvrste *S. marcescens* koje prirodno sadržavaju te determinante rezistencije. Nedavno su se pojavile SME-2 i SME-3-β-laktamaze koje su nastale točkastim mutacijama od SME-1, a proširene su u pojedinim dijelovima SAD-a.[32]

IMI-1 je kromosomski kodirana karbapenemaza iz grupe A po Ambleru pronađena u izolatima *E. cloacae* iz južne Kalifornije.[33] IMI-1 ima 95% aminokiselina identičnih s NMC-A, inducibilna je i ima sličan supstratni profil.[34]

KPC-1 je novi enzim grupe A izoliran iz sojeva *K. pneumoniae* iz SAD-a koji su bili rezistentni na karbapeneme, cefalosporine proširenog spektra i aztreonam.[26,34] KPC-1 je osjetljivija na inhibiciju klavulanskom kiselinom i tazobaktamom od ranije

navedenih enzima, a ekspresija joj nije inducibilna. KPC-1 pokazuje slabo izraženu aminokiselinsku srodnost s ostalim karbapenemazama iz grupe A.[34,35] Hidrolizira peniciline, prvu i drugu generaciju cefalosporina, aztreonam i karbapeneme (meropenem jednako kao imipenem). Za razliku od ostalih karbapenemaza iz ove skupina kodirana je plazmidno, a plazmid sadržava i ESBL-gen.[35]

GES-2-β-laktamaza nastala je točkastom mutacijom od β-laktamaze proširenog spektra GES-1. GES-2-β-laktamaza otkrivena je u izolatu *P. aeruginosa* iz Južne Afrike.[27,36] Hidrolitička aktivnost tog enzima prema karbapenemima slabije je izražena u odnosu na ostale karbapenemaze iz grupe A. Soj je bio rezistentan na cefalosporine proširenog spektra, a umjereno osjetljiv na karbapeneme. Gen za tu β-laktamazu kodiran je samoprenosivim plazmidom od 100 kb.[34]

Karbapenemaze iz grupe A mogu se razlikovati od metalo-β-laktamaza iz grupe B po tome što izazivaju veći stupanj rezistencije na imipenem nego na meropenem (MIK je obično niži od prijelomne točke), izražena je rezistencija na aztreonam, ali ne na cefalosporine treće generacije i osjetljive su na inhibiciju klavulanskom kiselinom.[36,37] Iako su karbapenemaze u grupi A stečene i nisu tipične za vrstu, njihovi su geni integrirani u kromosom i nisu samoprenosive. U većini slučajeva sojevi koji ih proizvode izolirani su prije nego što su karbapenemi došli u kliničku upotrebu. Zbog toga ti enzimi ne predstavljaju veliku prijetnju kao metalo-β-laktamaze iako se ne može isključiti mogućnost prijelaza njihovih gena na prenosive genske elemente kao što su plazmidi i transposoni.[37] Podjela karbapenemaza iz grupe A prikazana je na tablici 1.

Grupa B obuhvaća klinički najvažnije karbapenemaze. To su metalo-β-laktamaze iz IMP ili VIM-serije. One su se pojavile u cijelome svijetu, ali najviše izvještaja ima iz Europe,[38–41] jugoistočne Azije[42] i Japana.[43] Geni koji ih kodiraju nalaze se na plazmidima i integronima, a mogu hidrolizirati gotovo sve β-laktame osim aztreonama. Opisane su i epidemije nozokomijalnih infekcija uzrokovanih organizmima koji proizvode metalo-β-laktamaze.[34]

IMP-1 je prva karbapenemaza iz te skupine pronađena u Japanu 1991. u kliničkom izolatu *S. marcescens*. Ona kao i većina metalo-β-laktamaza ima vrlo širok supstratni profil koji uključuje cefalosporine treće i četvrte generacije i karbapeneme (imipenem, meropenem, panipenem). Jedino monobaktami ne podliježu hidrolizi. To su enzimi koji imaju cink kao kofaktor i zbog toga je njihova aktivnost inhibirana s EDTA, a ne klavulanskom kiselinom, sulbaktamom ili tazobaktamom.[34,44] Kasnije je IMP-1-β-laktamaza utvrđena i kod ostalih enterobakterija,[34] kod *P. aeruginosa,*[45] *Pseudomonas cepacia,*[46] *Pseudomonas putida*[47] i *Acinetobacter baumannii*.[47,48] To upućuje na horizontalni prijenos bla_{IMP}-gena posebno između *P. aeruginosa* i *S. marcescens*. Bla_{IMP}-geni obično su locirani na velikim samoprenosivim plazmidima kod enterobakterija[46]. Utvrđeno je da izolati *P. aeruginosa* koji sadržavaju bla_{IMP}-gen pokazuju različite fenotipove rezistencije. Neki su rezistentni, a neki osjetljivi na karbapeneme. Za to postoje dva objašnjenja. Prvo da rezistencija zahtijeva još jedan faktor – najčešće impermeabilnost, i drugo da ne dolazi uvijek do sinteze aktivnog enzima u prisutnosti bla_{IMP}-gena.[49,50] Ako postoji funkcionalan IMP-1-enzim, izražena je rezistencija na karbapeneme, peniciline i cefalosporine koja se ne može ponovno uspostaviti ni s jednim postojećim inhibitorom. Iako je aztreonam otporan na hidrolizu tim enzimom, sojevi koji ga proizvode često imaju dodatne mehanizme rezistencije na taj antibiotik.[51,52] Aminoglikozidi su također često nedjelotvorni jer integroni koji sadržavaju bla_{IMP-1} često determiniraju i acetil-transferazu koja razgrađuje aminoglikozide.[53]

IMP-2-β-laktamaza pronađena je u izolatu *A. baumannii* u Italiji 1997.[54] Gen koji ju kodira nalazi se na integronu koji sadržava i gene rezistencije na aminoglikozide.[34]

IMP-3-β-laktamaza identificirana je iz izolata *Shigella flexneri* iz Japana.[55] Razlikuje se u dvije aminokiseline od IMP-1. IMP-3 ne hidrolizira značajno benzilpenicilin, ampicilin, ceftazidim i imipenem. Zbog toga se smatra da je ona progenitor IMP-1-β-laktamaze.[56] Otkriće IMP-3 β-laktamaze u *S. flexneri* upućuje na širenje metalo-karbapenemaza među izvanbolničkim patogenima.[34]

IMP-4 je β-laktamaza nađena u izolatu *Acinetobactera* iz hemokultura iz Hong Konga u periodu između 1994. i 1998.[57] Ti izolati bili su rezistentni na većinu β-laktama uključujući i imipenem. IMP-4 je nađena i u izolatu *Citrobacter youngae* iz 1998. također iz Hong Konga. Gen koji kodira tu β-laktamazu nalazi se na plazmidu i može se prenijeti konjugacijom s *C. youngae* na *E. coli.*[58]

Tablica – Table 1. *Karbapenemaze iz grupe A po Ambleru / Carbapenemases belonging to class A according to Ambler*

Tip karbapenemaze Type of carbapenemase	Supstratni profil / Substrate profile Karboksipenicilini Carboxypenicillins	Novi cefalosporini[1] New cephalosporins	Karbapenemi Carbapenems	Aztreonam	Lokacija β-laktamaznog gena Location of β-lactamase gene	Inhibicija klavulanatom Inhibition by clavulanic acid	Inhibicija s EDTA Inhibition by EDTA	Vrsta-domaćin Host-species	Zemlja podrijetla Country of origin	Referenca Reference
NMC-a	R	S	I/R[2]	R	kromosom chromosome	+/–	–	*E. cloacae*	Francuska France	28
SME-1	R	S	I/R	R	kromosom chromosome	+	–	*S. marcescens*	Ujedinjeno Kraljevstvo United Kingdom	30
SME-2	R	S	I/R	R	kromosom chromosome	+	–	*S. marcescens*	SAD United States	32
SME-3	R	S	I/R	R	kromosom chromosome	+	–	*S. marcescens*	SAD United States	32
IMI-1	R	S	I/R	R	kromosom chromosome	+	–	*E. cloacae*	SAD United States	33
KPC-1	R	R	R	R	plazmid plasmid	+	–	*K. pneumoniae*	SAD United States	26
GES-2	R	S	I	R	plazmid plasmid	+	–	*P. aeruginosa*	Južna Afrika South Africa	27

[1] Cefalosporini treće i četvrte generacije/Cephalosporins of third and fourth generation
[2] MIK imipenema je značajno viši nego meropenema/MIC of imipenem significantly higher than of meropenem
R – rezistentan/resistant; S – osjetljiv/susceptible; I – umjereno osjetljiv/intermediate susceptible

IMP-5-β-laktamaza je otkrivena u Portugalu u izolatu *A. baumannii*.[34]

IMP-6-metalo-β-laktamaza izolirana je iz *S. marcescens* iz urina u Japanu 1996.[43] Razlikuje se od IMP-1 u samo jednoj aminokiselini. Soj je bio rezistentan na gotovo sve β-laktamske antibiotike uključujući piperacilin, piperacilin/tazobaktam, cefalosporine treće i četvrte generacije, aztreonam i karbapeneme. MIK-ovi meropenema i panipenema bili su viši nego imipenema. Enzim je pokazivao snažnu hidrolitičku aktivnost prema karbapenemima, ali smanjenu aktivnost prema penicilinima iako je soj bio rezistentan i na te antibiotike zbog dodatne TEM-1-β-laktamaze. Bla_{IMP-6}-gen bio je lociran na plazmidu.[43]

IMP-7-β-laktamaza otkrivena je u izolatu *P. aeruginosa* koji je bio izvor hospitalne epidemije na Tajlandu.[34]

IMP-8-β-laktamaza nađena je u izolatu *K. pneumoniae* iz Tajvana koji je sadržavao još i SHV-12 i TEM-1-β-laktamazu. Soj je pokazivao visok stupanj rezistencije na sve β-laktamske antibiotike uključujući i karbapeneme, s tim da je MIK meropenema bio znatno viši nego imipenema. Aztreonam je također imao visok MIK, što je vjerojatno posljedica prisutnosti dodatne SHV-12-β-laktamaze. IMP-8 razlikuje se od IMP-2 u dvije aminokiseline, a gen koji ju kodira lociran je na integronu.[59] Taj je enzim kasnije otkriven i u izolatu *Enterobacter cloacae* također iz Tajvana,[60] a opisane su i epidemije nozokomijalnih infekcija na Tajvanu koje su bile uzrokovane izolatima *K. pneumoniae,* producentima IMP-8-β-laktamaze.[61] IMP-12-β-laktamaza opisana je prvi put u Italiji u kliničkom izolatu *P. putida* iz urina. Enzim je bio kodiran neprenosivim plazmidom od 50 kb. Ta β-laktamaza dobro hidrolizira cefalosporine i karbapeneme dok su temocilin i aztreonam otporni prema tom enzimu.[62]

Druga važna skupina metalo-β-laktamaza nalazi se u porodici VIM. VIM-1 je prva β-laktamaza iz te grupe, a izolirana je iz izolata *P. aeruginosa* iz Verone 1997.[63] Iako ima samo 30% aminokiselina zajedničkih s IMP-β-laktamazama, pokazuje sličan supstratni profil koji uključuje sve β-laktame osim aztreonama. Bla_{VIM-1}-gen nalazi se na integronu koji je sadržavao i gen za aminoglikozid-acetiltransferazu. Opisane su epidemije hospitalnih infekcija u Italiji uzrokovanih izolatima *P. aeruginosa*[64] i *P. putida*[65] koji produciraju VIM-1-β-laktamazu. Nedavno je bla_{VIM-1}-gen pronađen i u izolatu *Achromobacter xylosoxydans* iz iste bolnice u kojoj je prvi put opisana VIM-1-β-laktamaza. Gen se nalazio na nekonjugativnom plazmidu od 30 kb koji je također sadržavao gene rezistencije na aminoglikozide.

VIM-2-β-laktamaza identificirana je iz izolata *P. aeruginosa* iz hemokulture od neutropeničnog bolesnika iz Marseilleja.[66] Izolat je bio rezistentan gotovo na sve β-laktame uključujući ceftazidim, cefepim i imipenem, dok je zadržao osjetljivost na aztreonam. U periodu između 1996. i 1998. izolirano je još 20 izolata *P. aeruginosa* i s VIM-2-β-laktamazom s različitih odjela iz iste bolnice.[34] Budući da se taj dio Francuske nalazi blizu Italije, može se zaključiti da se radi o regionalnom širenju sojeva *P. aeruginosa* koji proizvode tu β-laktamazu.[34] VIM-2 je usko srodan s VIM-1 i sadržava 90% aminokiselina zajedničkih s tim enzimom. VIM-2 je nađen kasnije i u izolatu *P. aeruginosa* iz Pariza, a gen za taj enzim bio je lociran na integronu koji je sadržavao i dva nova gena rezistencije na aminoglikozide.[67] VIM-2-β-laktamaza nedavno je nađena i u *C.* izolatu *freundii* iz Tajvana[60] i u izolatu *E. cloacae* dobivenom iz peritonealnog eksudata od bolesnika s cirozom jetre iz Južne Koreje,[68] a postoji izvještaj i o pojavi VIM-2-β-laktamaze iz izolata *P. aeruginosa* u Hrvatskoj.[42] Svi navedeni izolati pokazivali su sličan fenotip rezistencije prema β-laktamskim antibioticima. Analiza kinetičkih parametara pokazala je da oba enzima pokazuju visok afinitet prema karbapenemskim supstratima i visoku hidrolitičku aktivnost, dok je brzina hidrolize cefalosporina varijabilna. VIM-2 je u odnosu na VIM-1 osjetljivija na kelatore kao što je EDTA (etilen-diamin-tetraoctena kiselina), što upućuje na to da su cinkovi ioni kod VIM-2 labavije vezani na enzim.[69]

VIM-3 je nedavno otkrivena β-laktamaza iz VIM-serije iz kliničkih izolata *P. aeruginosa* s Tajvana. Sojevi su imali visoke MIK-ove ureidopenicilina, cefalosporina treće generacije i karbapenema, s tim da je MIK imipenema bio viši nego meropenema. MIK aztreonama bio je nizak osim kod nekoliko izolata koji su vjerojatno imali neke druge mehanizme rezistencije na taj antibiotik. Ta β-laktamaza bila je kodirana kromosomski.[70] VIM-4-β-laktamaza opisana je nedavno u izolatima *K. pneumoniae* i *E. cloacae* u Italiji kod bolesnika koji je prethodno dobivao terapiju karbapenemima.[71]

U grupi B nedavno je opisana i jedna nova β-laktamaza koja nije srodna s plazmidnim β-laktamazama iz IMP i VIM-serije. Naziva se JOHN-1, a izolirana je iz bakterije *Flavobacterium johnsoniae.* Enzim je izazivao rezistenciju na amino i ureidopeniciline, cefalosporine uskog i proširenog spektra i cefamicine. MIK-ovi karbapenema bili su samo neznatno povišeni. Aztreonam je otporan na hidrolizu tim enzimom, iako je soj *F. johnsoniae* bio rezistentan i na taj antibiotik. Međutim rezistencija nije bila prenosiva na recipijent pa se smatra da je uzrokovana nekim drugim mehanizmom, a ne samim enzimom. JOHN-1-β-laktamaza osjetljiva je na inhibiciju s EDTA, ali ne s klavulanskom kiselinom, kao i sve metalo-β-laktamaze.[72] Biokemijski je srodna metalo-β-laktamazama koje proizvode *Chryseobacterium meningosepticum* i *Chryseobacterium indologenes*. Ima epidemiološko značenje kao rezervoar metalo-β-laktamaza gena u okolišu.[73] Metalo-β-laktamaze koje inaktiviraju imipenem pronađene su i kod *Bacillus cereus* i *Flavobacterium odoratum*. *Bacteroides fragilis* posjeduje nekoliko različitih karbapenemaza. β-laktamaze grupe B kodirane su na kromosomu (CcA-gen) kod 2 do 3% izolata *B. fragilis* iako manje od pola tih sojeva producira značajne količine enzima. Obilna ekspresija Cca-gena zahtijeva inkorporaciju insercijske sekvencije uz β-laktamazni gen tako da je opasnost od širenja sojeva koji hiperproduciraju tu β-laktamazu zasad ograničena. SPM-1-β-laktamaza nedavno je opisana u kliničkom izolatu *P. aeruginosa* u Brazilu, preferira cefalosporine kao supstrat i pokazuje strukturnu srodnost s IMP-β-laktamazama.[74] Podjela metalo-β-laktamaza prikazana je na tablici 2.

U grupi D nalaze se karbapenemaze koje se sve češće pojavljuju u *A. baumannii,* ali slabo utječu na osjetljivost prema imipenemu i meropenemu. Budući da su MIK-ovi karbapenema samo neznatno povišeni, te β-laktamaze često ostaju neprepoznate.[75] Te β-laktamaze spadaju u oksacilinaze[34] i opisane su u različitim dijelovima svijeta. OXA-23 (ARI-1) potječe iz Škotske,[75] OXA-24[76] i OXA-25[77] iz Španjolske, OXA-26[77] iz Belgije i OXA-27 iz Singapura.[77] Hidrolitička svojstva oksacilinaza su slična. One slabo hidroliziraju imipenem i meropenem i ne razgrađuju cefalosporine proširenog spektra i aztreonam. Njihova aktivnost inhibirana je klavulanskom kiselinom osim kod OXA-23, dok su rezistentne na inhibiciju metalnim kelatorima kao što je EDTA. OXA-24 i OXA-27 hidroliziraju benzilpenicilin i cefalosporine, dok je hidroliza oksacilina i kloksacilina nemjerljiva.[34] Ti enzimi izazivaju rezistenciju na karbapeneme jedino ako postoji i neki drugi mehanizam, npr. impermeabilnost ili efluks.[78] Rezistencija na karbapeneme u te se vrste može pojaviti i zbog mutacije ciljnih molekula.[79,80] Klasifikacija oksacilinaza prikazana je na tablici 3.

Za fenotipsku detekciju metalo-β-laktamaza u rutinskom laboratoriju preporučuje se upotreba E-testa koji se bazira na redukciji MIK-a imipenema ili ceftazidima u prisutnosti EDTA ili 2-merkaptopropionske kiseline koji djeluju kao inhibitori te grupe β-laktamaza,[81] a postoji i dvostruki disk-sinergistički test u kojem se rabe kelatori metalnih iona (EDTA) kao inhibitori β-laktamaza.[82,83] Za detekciju metalo-β-laktamaza u *P.*

Tablica – Table 2. *Karbapenemaze iz grupe B po Ambleru / Carbapenemases belonging to class B according to Ambler*

Tip karbapenemaze Type of carbapenemase	Supstratni profil / Substrate profile: Karboksipenicilini Carboxypenicillins	Novi cefalosporini[1] New cephalosporins	Karbapenemi Carbapenems	Aztreonam	Lokacija β-laktamaznog gena Location of β-lactamase gene	Inhibicija klavulanatom Inhibition by clavulanic acid	Inhibicija s EDTA Inhibition by EDTA	Vrsta-domaćin Host-species	Zemlja podrijetla Country of origin	Referenca Reference
Grupa B/Class B										
IMP-1	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*S. marcescens*	Japan	44
IMP-2	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*A. baumannii*	Italija/Italy	54
IMP-3	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*S. flexneri*	Japan	55
IMP-4	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*A. baumannii*	HongKong	57
IMP-5	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*A. baumannii*	Portugal	34
IMP-6	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*S. marcescens*	Japan	43
IMP-7	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*P. aeruginosa*	Tajland Thailand	34
IMP-8	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*K. pneumoniae*	Tajvan/Taiwan	59
IMP-9	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*P. aeruginosa*	Japan	34
IMP-12	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*P. aeruginosa*	Italija/Italy	62
IM-1	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*P. aeruginosa*	Italija/Italy	63
IM-2	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*P. aeruginosa*	Francuska France	66
IM-3	R	R	R	S	kromosom chromosome	–	+	*P. aeruginosa*	Tajvan/Taiwan	70
IM-4	R	R	R	S	plazmid/plasmid	–	+	*Enterobacter cloacae*	Italija/Italy	71

R – rezistentan/resistant; S – osjetljiv/susceptible

Tablica – Table 3. *Oksacilinaze s aktivnošću karbapenemaza / Oxacillinases with carbepenemase activity*

Tip karbapenemaze Type of carbapenemase	Supstratni profil / Substrate profile: Karboksipenicilini Carboxypenicillins	Novi cefalosporini[1] New cephalosporins	Karbapenemi Carbapenems	Aztreonam	Lokacija β-laktamaznog gena Location of β-lactamase gene	Inhibicija klavulanatom Inhibition by clavulanic acid	Inhibicija s EDTA Inhibition by EDTA	Vrsta-domaćin Host-species	Zemlja podrijetla Country of origin	Referenca Reference
OXA-23 ARI-1)	R[2]	S	I	S	Nije poznato Not known	–	–	*A. baumannii*	Škotska Scotland	75
OXA-24	R	S	I	S	Kromosom Chromosome	+	–	*A. baumannii*	Španjolska Spain	76
OXA-25	R	S	I	S	Nije poznato Not known	+	–	*A. baumannii*	Španjolska Spain	77
OXA-26	R	S	I	S	Nije poznato Not known	+	–	*A. baumannii*	Belgija Belgium	77
OXA-27	R	S	I	S	Nije poznato Not known	+	–	*A. baumannii*	Singapur Singapore	77

[1] Cefalosporini treće i četvrte generacije/Cephalosporins of third and fourth generation; R – rezistentan/resistant; S – osjetljiv/susceptible; I – umjereno osjetljiv/intermediate susceptible

aeruginosa može se izvesti i mikrodilucijski test koji određuje MIK imipenema s EDTA i bez nje.[84]

Rezistencija na karbapeneme najveći je problem kod *P. aeruginosa*. Treba naglasiti da osim karbapenemazama rezistencija na te antibiotike može biti uzrokovana gubitkom porina (najčešće OprD) i jače je izražena kod imipenema nego kod meropenema,[85,86] multiantibiotskim efluksom uz pomoć sistema MexAB-OprM koji osim karbapenema obuhvaća i druge nesrodne antibiotike kao što su eritromicin, tetraciklini i gentamicin[87,88] i hiperprodukcijom kromosomskih AmpC-β-laktamaza. Smatra se da je intrinzična rezistencija *P. aeruginosa* na β-laktame posljedica međudjelovanja različitih mehanizama rezistencije.[89]

Inhibitor-rezistentne TEM i SHV-beta-laktamaze

Uloga inhibitora u terapiji

Plazmidne β-laktamaze širokog (TEM-1, TEM-2 i SHV-1) i proširenog spektra (derivati iz TEM i SHV-porodice) snažno su inhibirane klavulanskom kiselinom i sulbaktamom. Prvo su se pojavile u *Klebsiella* spp., napose *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca*[90–95] iako se mogu širiti i među ostale članove porodice *Enterobacteriaceae*[92,96] budući da su geni koji ih kodiraju obično smješteni na plazmidima.[97] One su selekcionirane zahvaljujući porastu upotrebe cefalosporina pogotovo novijih generacija nakon 1980. Ti antibiotici stvoreni su da nadvladaju rezistenciju uzrokovanu β-laktamazama koja je ugrožavala upotrebu penicilina i starijih generacija cefalosporina. Mnoge klepsijele koje produciraju ESBL proširile su se u bolnicama i uzrokuju epidemije nozokomijalnih infekcija koje se vrlo teško liječe.[98,99] One se obično uspješno liječe upotrebom fluorokinolona. Taj pristup nije doveo do porasta rezistencije na tu skupinu antibiotika među klepsijelama, ali je doveo do promjena u distribuciji vrsta koje uzrokuju hospitalne infekcije u bolnicama.[100] Zapažena je učestalija pojava kinolon-rezistentnih sojeva *Acinetobacter baumanii*[101–104] i enterokoka u bolničkim sredinama[105] gdje se obilno primjenjuju ti lijekovi. Na taj su način ESBL-pozitivne enterobakterije zamijenjene još opasnijim i podmuklijim multirezistentnim bak-

terijama tako da se postavlja pitanje bi li neke druge terapijske opcije bile povoljnije.

β-laktamaze proširenog spektra nastale su modifikacijom od uobičajenih TEM i SHV-β-laktamaza širokog spektra. One su prošle seriju mutacija na različitim mjestima u aktivnom središtu enzima čime se širi spektar ili mijenja afinitet vezanja enzima za pojedine cefalosporine.[95] Važan proces je širenje aktivnog centra što omogućuje većim cefalosporinskim molekulama da uđu u njega. Iako praktički svaka mutacija TEM ili SHV-jezgre povećava sposobnost hidrolize pojedinih cefalosporinskih supstrata, svaka pojedina mutacija pridonosi razlikama u fenotipskoj ekspresiji.[94] ESBL-derivati parentalnih TEM-β-laktamaza obično sadržavaju mutacije na položajima koji favoriziraju rezistenciju na ceftazidim i ostale sporo penetrirajuće cefalosporine.[95] U pravilu, samo nakon multiplih mutacija enzim uzrokuje signifikantnu rezistenciju na cefotaksim i ostale brzo penetrirajuće cefalosporine.[94,95] ESBL-derivati SHV-enzima svi imaju aminokiselinsku supstituciju na položaju 238 koja pridonosi visokom stupnju rezistencije prema brzo penetrirajućim cefalosporinima.[97] U mnogim područjima TEM-derivati dominiraju i smatra se da je upotreba brzo penetrirajućih cefalosporina manje učinkovita u selekciji ESBL-pozitivnih klepsijela u odnosu na sporo penetrirajuće agense. Čini se da što je brži pristup cefalosporina PBP-molekulama, manja je mogućnost dobivanja proširenog spektra mutacijama.[96] To nije još dokazano, ali široka upotreba brzo prodirućih dvoionskih cefalosporina cefepima i cefpiroma može objasniti problem. Zasada se smatra da je bolje primijeniti cefotaksim ili ceftriakson jer je manja mogućnost izazivanja mutacija koje dovode do proširenog spektra enzima, a izbjegavati ceftazidim.

Progresija mutacija u genu β-laktamaza potrebnih za postizanje proširenog spektra reducira vezanje amoksicilina i snižava MIK tog antibiotika. Druga općenita karakteristika je da mutacije povećavaju vezanje klavulanske kiseline.[106,107] To znači da je trostupanjska mutacija kao npr. kod TEM-5-β-laktamaze mnogo manje kompetitivna u prisutnosti ko-amoksiklava nego progenitorski enzimi. Čak je dokazano da kod TEM-5 producirajućih bakterija u prisutnosti ko-amoksiklava dolazi do reverzije u TEM-1.[106]

Upravo zbog uloge cefalosporina u selekciji ESBL-pozitivnih sojeva danas se ponovno sve više pribjegava primjeni amoksicilina u kombinaciji s antibiotikom iz neke druge skupine za empirijsku terapiju kod izvanbolničkih pneumonija. Isto tako i u kirurgiji se ponovno prešlo na upotrebu amoksicilina kombiniranog s gentamicinom.

Parenteralni cefalosporini masovno se primjenjuju u bolnicama, ali kod izvanbolničkih pacijenata dominira primjena amoksicilina samog ili u kombinaciji s klavulanskom kiselinom. To objašnjava zbog čega se ESBL-pozitivne bakterije rijetko javljaju u izvanbolničkoj sredini u kojoj dominira selektivni utjecaj amoksicilina. Ta se situacija međutim u današnje vrijeme mijenja jer se pojavljuju oralni cefalosporini novijih generacija, npr. ceftibuten, cefetamet, cefdinir, cefiksim i rabe se za liječenje respiratornih infekcija koje uzrokuje β-laktamaza-pozitivni *H. influenzae* ili *M. catarrhalis*. Neki od njih se ponašaju kao sporo prodorni parenteralni cefalosporini[108] i djeluju kao snažni selektori mutacija na aminokiselinskim ostacima 164, 240 i 104 u molekuli TEM-β-laktamaze. Čak i ako ne selekcioniraju navedene mutacije, omogućuju preživljavanje sojevima koji ih imaju. Negativna strana cefalosporina treće generacije je i njihov slab učinak na penicilin-rezistentne pneumokoke.[109]

Ko-amoksiklav bi se mogao rabiti umjesto cefalosporina, ali problem kod takvog pristupa je što visokoadaptibilna TEM-1-molekula može doživjeti niz pojedinačnih mutacija koje uzrokuju rezistenciju na inhibitore. Te mutacije uzrokuju aminokiselinsku supstituciju na položaju Arg244 ili Met69[110] i rezultat primjene ko-amoksiklava može biti nastajanje inhibitor-rezistentnih TEM-β-laktamaza (IRT). Identifikacija TEM mutacija nakon izlaganja ESBL-pozitivnih bakterija ko-amoksiklavu vrlo je teška. Te su mutacije u svijetu nađene u oko 10% ESBL-pozitivnih hospitalnih sojeva *E. coli.*[111] Ako bakteriju koja sadržava IRT sa supstitucijom na položaju Arg244 izložimo cefalosporinima, favorizirane su mutacije koje vraćaju mutiranu TEM-molekulu natrag u originalnu TEM-1-β-laktamazu.[112] Iz toga proizlazi da cefalosporini i inhibitori β-laktamaza imaju suprotan učinak u selekciji mutacija u TEM-molekuli. Rješenje tog problema moglo bi biti u povezivanju cefalosporina s inhibitorom β-laktamaza. Kombinacija cefoperazona i sulbaktama već je u kliničkoj upotrebi u SAD-u. U Velikoj Britaniji sulbaktam je dostupan jedino u kombinaciji s ampicilinom i ima samo ograničenu primjenu. U Francuskoj je sulbaktam dostupan kao pojedinačni agens tako da se može kombinirati s novijim cefalosporinima prema odabiru liječnika. Obično se kombinira s brzo prodornim cefalosporinima i to bi moglo najšire pokriti sve mutacije. Sulbaktam je posebno djelotvoran i protiv *Acinetobacter baumannii.*[113] Postoje dva argumenta protiv kombinacija cefalosporina sa sulbaktamom. Prvi je da efikasnost inhibitora u velikoj mjeri ovisi o komparativnoj farmakokinetici partnerskog β-laktama. Važno je da inhibitor dostigne bakterijsku stanicu u isto vrijeme kao i partnerski β-laktamski antibiotik. Druga je zamjerka da takva kombinacija proizvodi paralelne mutacije u TEM i SHV-jezgri. Oba tipa mutacija već su pronađena zajedno u TEM-molekuli i dovode do umjerenog stupnja rezistencije na oba cefalosporina i inhibitor.[114] Enzim je zadržao prošireni spektar koji dominira nad rezistencijom na inhibitor.[115]

U svakom slučaju rezistencija na inhibitore kod enterobakterija mnogo je manji problem nego rezistencija na kinolone kod *A. baumannii*. β-laktami su iznimka među antibioticima u tome što su modifikacije u njihovoj molekuli uvijek rješavale problem bakterijske rezistencije na starije pripadnike te skupine. Cefalosporini su i sada vrlo djelotvorni lijekovi, ali treba nastojati sačuvati njihovu efikasnost racionalnim propisivanjem i kombiniranjem s inhibitorima β-laktamaza.[115]

Inhibitor-rezistentne TEM-β-laktamaze

Uvod

Povećana i nekontrolirana upotreba β-laktamskih antibiotika (penicilina i cefalosporina) dovodi do pojave rezistencije na navedene antibiotike pri čemu oni postaju nedjelotvorni ponajprije zbog pojave i širenja enzimatske rezistencije uvjetovane bakterijskim β-laktamazama. Dvije su strategije uvedene za rješavanje tog problema. Prvo, uvode se novi β-laktamski antibiotici s povećanom stabilnošću prema β-laktamazama. Drugi je pristup kombiniranje β-laktamskog antibiotika s inhibitorom β-laktamaza (klavulanska kiselina, sulbaktam, tazobaktam) koji štiti β-laktamsku molekulu od enzimatskog napada. Osnova takvog pristupa je sinergistički učinak dviju molekula: inhibitor blokira aktivnost β-laktamaze što štiti penicilin ili cefalosporin od hidrolize.[116] Kombinacija penicilina podložnog hidrolizi s inhibitorom β-laktamaza predstavlja uspješnu strategiju za prevladavanje rezistencije uzrokovane TEM β-laktamazama.[117] Osjetljivost izolata *E. coli* na inhibitore može biti smanjena kod hiperprodukcije nemodificirane TEM-β-laktamaze ili zbog modifikacije proteina vanjske membrane ili se može raditi o kombinaciji tih dvaju mehanizama.[117–119] Rezistenciji može pridonijeti i produkcija OXA-β-laktamaza ili hiperprodukcija cefalosporinaza.[120,121] Od 1990. je zapaženo da učinak inhibitora β-laktamaza može biti ugrožen pojavom mutiranih TEM-β-laktamaza koje su nazvane inhibitor-rezistentne TEM-β-laktamazae – IRT[122,123]

Epidemiologija IRT-β-laktamaza

IRT su dosada opisane samo u Europi, i to u Francuskoj,[122–130] Španjolskoj,[131] Ujedinjenom Kraljevstvu[121,132] i Portugalu[133] (tablica 4). Vjerojatno je da su bakterijski sojevi koji stvaraju IRT

Tablica 4. *Glavna svojstva inhibitor-rezistentnih TEM-β-laktamaza*
Table 4. *Main features of inhibitor-resistant TEM β-lactamases*

Tip IRT Type of IRT	Drugi naziv Alternative name	Izoelektrična točka Isoelectric point	Zemlja podrijetla Country of origin	Referenca Reference
TEM-30	IRT-2	5.2	Francuska/France	123
TEM-31	IRT-1	5.2	Francuska/France	123
TEM-32	IRT-3	5.4	Španjolska/Spain	131
TEM-33	IRT-5	5.4	Francuska/France	124
TEM-34	IRT-6	5.4	Francuska/France	124
TEM-35	IRT-4	5.2	Francuska/France	125
TEM-36	IRT-7	5.2	Francuska/France	124
TEM-37	IRT-8	5.2	Francuska/France	126
TEM-38	IRT-9	5.2	Francuska/France	126
TEM-39	IRT-10	5.4	Francuska/France	126
TEM-40	IRT-11	5.4	Francuska/France	126
TEM-44	IRT-13	5.4	Francuska/France	129
TEM-45	IRT-14	5.2	Francuska/France	128
TEM-51	IRT-15	5.2	Francuska/France	129
TEM-58	IRT-16	5.2	Francuska/France	130
TEM-59	IRT-17	5.2	Francuska/France	154
TEM-80	IRT-24	5.2	Francuska/France	137

proširen i na drugim kontinentima, ali nedostatak izvještaja je vjerojatno posljedica neadekvatnih tehnika za detekciju IRT-fenotipa. IRT su dokazane samo kod enterobakterija, najčešće *E. coli*, ali i u 3 soja *K. pneumoniae*[134,135] i 10 izolata *Proteus mirabilis.*[127] Prisutnost IRT je 1993. opisana i u izolatima *E. coli* i *Citrobacter freundii* iz telećeg fecesa.[136] Nedavno je opisana nova IRT koja se naziva TEM-80 u kliničkom izolatu *Enterobacter cloacae,* a smatra se da je plazmid koji kodira tu β-laktamazu prenesen iz izolata *E. coli* iz istog bolesnika koji je također sadržavao navedeni enzim.[137] IRT-enzimi nisu nikada opisani u *H. influenzae* iako se ko-amoksiklav često propisuje za liječenje infekcija uzrokovanih β-laktamaza-pozitivnim sojevima te bakterije. Moguće je objašnjenje visoka intrinzična aktivnost penicilina prema tim sojevima ili neadekvatan broj bakterija u prirodnome rezervoaru (orofarinks) da bi došlo do spontanih točkastih mutacija u plazmidnom TEM-genu.[138] Nadalje, ta vrsta proizvodi samo male količine β-laktamaze. Zapaženo je da se IRT osobito učestalo javljaju u izolatima *E. coli* iz urinarnog trakta (4,9%).[139]

Detekcija IRT-β-laktamaza

IRT-fenotip je karakteriziran rezistencijom na β-laktam-inhibitorske kombinacije uz očuvanu osjetljivost na cefalosporine za razliku od fenotipa kod hiperprodukcije penicilinaze. Teško je utvrditi fenotip rezistencije koji bi omogućio pouzdanu detekciju IRT-produktora.[140–143] Na temelju fenotipskih karakteristika teško ih je razlikovati od OXA-β-laktamaza.[144,145] IRT-producenti obično imaju visoki MIK amoksicilina i tikarcilina (>4096 mg/L). Dodatak klavulanske kiseline (2 mg/L) smanjuje MIK amoksicilina i tikarcilina za najviše dva razrjeđenja, što je nedovoljno da bi soj postao osjetljiv na te antibiotike. Stupanj rezistencije na piperacilin je niži nego na amoksicilin i tikarcilin. Ti sojevi obično su umjereno osjetljivi na piperacilin (MIK – 8–64 mg/L), a rezistencija se javlja u manjem postotku sojeva (39%). Dodatak tazobaktama (4 mg/L) smanjuje MIK piperacilina i čini 84% sojeva osjetljivima na piperacilin/tazobaktamsku kombinaciju.[146] To je posljedica veće intrinzične aktivnosti piperacilina prema takvim sojevima. Kombinacija piperacilina i tazobaktama pokazuje dobar bakteriostatski učinak protiv IRT-sojeva, ali joj nedostaje baktericidni učinak pri koncentracijama od 1 × MIK, 2 × MIK i 4 × MIK.[146] IRT-producente je potrebno razlikovati od hiperproducentata TEM-1 ili grupe C β-laktamaza koji su češći uzročnici rezistencije na inhibitore. Rjeđe je rezistencija posljedica produkcije OXA ili PSE-β-laktamaza.[147]

Genska osnova produkcije IRT-β-laktamaza

Tri *bla*-gena nazvana TEM-1A, TEM 1B i TEM-2 kodiraju dvije β-laktamaze koje su nazvane TEM-1 i TEM-2. Postoji ukupno devet razlika u sekvencijama nukleotida između tih gena na pozicijama 32, 175, 226, 317,346, 436, 604, 682 i 925.[148] Molekularna različitost IRT-enzima istraživana je DNA-amplifikacijom s pomoću lančane polimerazne reakcije (PCR), analize polimorfizma restrikcijskih fragmenata (RFLP) i direktnog sekvenciranja oligonukleotida. IRT-β-laktamaze dijele se u tri grupe na temelju molekularne strukture. Prva grupa su one koje vuku podrijetlo od TEM-1A-β-laktamaze, druga grupa vuče podrijetlo od TEM-1B β-laktamaze i treća od TEM-2.[146] Do hiperprodukcije IRT-β-laktamaza može doći zbog mutacije promotora.[149] Opisane su dvije supstitucije nukleotida u promotorskoj regiji: C32→T i G162→T.[128] Prva supstitucija nađena je u promotoskoj regiji TEM-2 gena u 15 kliničkih izolata *E. coli*[149]. Druga supstitucija je pronađena u β-laktamaznim genima TEM-30 (IRT-2), TEM-34(IRT-6), TEM-35 (IRT-4), TEM-36 (IRT-7), TEM-37 (IRT-8), TEM-39 (IRT-10) i TEM-45 (IRT-14) β-laktamaze.[130] Transverzija G162→T također je opisana kao mehanizam hiperprodukcije TEM-1-β-laktamaze u dva klinička izolata *Shigella flexneri* iz Hong Konga.[150] Istraživanja genske strukture IRT-β-laktamaza upućuju na konvergentnu evoluciju IRT-enzima budući da su se mutacije koje uzrokuju rezistenciju na inhibitore pojavljivale neovisno u različitim dijelovima gena kao odgovor na selektivni pritisak zbog kliničke upotrebe β-laktamaznih inhibitora.[146]

Inhibitor-rezistentne SHV-β-laktamaze

U grupi SHV-β-laktamaza rezistenciju na inhibitore pokazuje SHV-10-β-laktamaza koja je derivat SHV-5-β-laktamaze, a nastala je točkastom mutacijom na poziciji 130 pri čemu je serin zamijenjen glicinom. Enzim je zadržao sposobnost hidrolize penicilina, ali je njegova aktivnost prema cefalosporinima značajno reducirana.[151]

Zaključak

Rezistencija na β-laktamske antibiotike nastavlja se povećavati najčešće zbog β-laktamaza gram-negativnih bakterija. Tokom zadnjih 25 godina pojavio se velik broj β-laktamaza proširenog spektra koje kompromitiraju upotrebu cefalosporina novijih generacija i metalo-β-laktamaza koje hidroliziraju karbapeneme. Budući da plazmidi mogu akvirirati različite determinante rezistencije, mnoge gram-negativne bakterije su postale multirezistentne. U kombinaciji sa smanjenom permeabilnošću i efluksom takvi organizmi uzrokuju infekcije nelječive zasada dostupnim antibioticima.[152] Najvažnije grupe β-laktamaza koje uzrokuju terapijske probleme su β-laktamaze proširenog spektra, inhibitor-rezistentne TEM i SHV-β-laktamaze i karbapenemaze, a posebnu prijetnju predstavlja i činjenica da se geni koji ih kodiraju nalaze na mobilnim genskim strukturama kao što su plazmidi i transposoni.

Terapijske mogućnosti ograničene su na kombinacije antibakterijskih lijekova iz različitih strukturnih grupa ili u nekim slučajevima moraju biti primijenjeni stariji toksičniji antibiotici kao što su polimiksin B ili kolistin. U budućnosti će možda

biti moguće modificirati molekulu karbapenema da se postigne stabilnost ili razviti inhibitore cink-β-laktamaza s merkaptooctenom kiselinom ili tioesterima.[153]

LITERATURA

1. *Livermore DM*. β-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557–84.
2. *Bush K*. Characterization of β-lactamases. Antimicrob Agent Chemother 1989;33:259–76.
3. *Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA*. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structures. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211–33.
4. *Sanders CC, Sanders WE*. β-lactam resistance in Gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. Clin Infect Dis 1992;15:824–39.
5. *Livermore DM, Yang YJ*. β-lactamase lability and inducer power of newer β-lactam antibiotics in relation to their activity against β-lactamase-inducibility mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 1987;155: 775–81.
6. *Livermore DM, Brown DFJ*. Detection of β-lactamase-mediated resistance. J Antimicrob Chemother 2001;48:59–64.
7. *Livermore DM*. Clinical significance of β-lactamase induction and stable derepression in Gram-negative rods. Eur J Clin Microbiol 1987;6:439–45.
8. *Phillips I, Shannon K*. Class I β-lactamases. Induction and Derepression. Drugs 1989;37:402–7.
9. *Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP. Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Int Med 1991;115:585–90.
10. *Johnson CC, Livornese L, Gold MJ, Pitsakis PG, Taylor S, Levinson ME*. Activity of cephepime against cephtazidime-resistant Gram-negative bacilli using low and high inocula. J Antimicrob Chemother 1995;35:765–73.
11. *Livermore DM*. β-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. J Antimicrob Chemother 1988;41:25–41.
12. *Livermore DM, Akova M, Wu P, Yang Y*. Clavulanate and β-lactamase induction. J Antimicrob Chemother 1989;24:23–33.
13. *Farmer TH, Reading C*. The effects of clavulanic acid and sulbactam on β-lactamase biosynthesis. J Antimicrob Chemother 1988;22:105–11.
14. *Livermore DM, Williams JD*. β-lactams: mode of activity and mechanisms of bacterial resistance. U: Lorian V, ur. Antibiotics in Laboratory Medicine. Williams and Wilkins: Baltimore; 2000, str. 502–578.
15. *Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP*. Interpretative reading: recognising the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother 2001;48:59–64.
16. *Moritz VA, Carson PB*. Cefoxitin sensitivity as a marker for inducible β-lactamases. J Med Microbiol 1986;21:203–7.
17. *Sanders CC, Sanders WE, Goering RV*. In vitro antagonism of β-lactam antibiotics by cefoxitin. Antimicrob Agents Chemother 1982;21:968–75.
18. *Albers-Schonberg G, Arison BH, Hensen DD, Hirschfield J, Hoogsteen K, Kaczka EA*. Structure and absolute configuration of thienamycin. J Am Chem Soc 1989;100:6491–9.
19. *Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J*. Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. J Antimicrob Chemother 1983;12:1–35.
20. *Kropp H, Gerckens L, Sundelof JG, Kahan FM*. Antibacterial activity of imipenem: the first thienamycin antibiotic. Rev Infect Dis 1985;7:S389–S410.
21. *Milatovic D, Braveny I*. Development of resistance during antibiotic therapy. Eur J Clin Microbiol 1987;6:234–44.
22. *Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S*. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent Chemother 1991;35:147–51.
23. *Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H*. Molecular characterization of a enterobacterial metallo-β-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that show imipenem resistance. Antimicrob Agent Chemother 1994;38:781–8.
24. *Ambler RP, Coulson AF, Frere JM i sur*. The structure numbering scheme for the class β-lactamases. Biochem J 1991;276:269–71.
25. *Gales AC, Biedenbach DJ, Winokur P, Hacek DM, Pfaller MA, Jones RN*. Carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates producing Bush group 2f β-lactamase (SME-1) in the United States: results from the MYSTIC Programme. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;39:125–7.
26. *Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ i sur*. Novel carbapenem-hydrolysing β-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151–61.
27. *Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, De Champs C, Dove M, Nordmann P*. GES-2, a class A β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 2598–603.
28. *Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH*. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolysing β-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. Antimicrob Agens Chemother 1993;37:939–46.
29. *Naas T, Nordmann P*. Analysis of a carbapenem-hydrolysing class A β-lactamase from *Enterobacter cloacae* and its LysR-type regulatory protein. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:7693–7.
30. *Yang YJ, Wu PJ, Livermore DM*. Biochemical characterization of a β-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:755–8.
31. *Naas T, Vandel L, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P*. Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolysing class A β-lactamase, SME-1 from *Serratia marcescens* S6. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1262–70.
32. *Queenan AM, Torres-Viera C, Gold HS*. SME type carbapenem-hydrolysing class A β-lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3035–9.
33. *Rasmussen BA, Bush K, Keeney D*. Characterization of IMI-1 β-lactamase, a novel class A carbapenem-hydrolysing enzyme from *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2080–6.
34. *Nordmann P, Poirel L*. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002;8:321–31.
35. *Raquet X, Lamotte-Brasseur J, Bouillenne F, Frere JM*. A disulfide bridge near the active site of carbapenem-hydrolysign class A β-lactamases might explain their unusual substrate profile. Proteins 1997;27:47–58.
36. *Livermore DM, Woodford N*. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000;3:489–95.
37. *Rasmussen BA, Bush K*. Carbapenem hydrolyzing β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:223–32.
38. *Mavroidi A, Tsakris A, Tzelepi E*. Carbapenem-hydrolyzing VIM-2 metallo-β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* from Greece. J Antimicrob Chemother 2000;46:1041–2.
39. *Prats G, Miro I, Mirelis B, Poirel L, Bellais S, Nordman P*. First isolation of a carbapenem hydrolysing β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:923–3.
40. *Cornaglia G, Riccio ML, Mazzariol A*. Appearance of IMP-1 metallo-enzymes in Europe. Lancet 1999;353:899–900.
41. *Sardelić S, Pallechi I, Punda-Polić V, Rossolini GM*. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*-carrying VIM-2 metallo-β-lactamase determinants in Croatia. Emerg Infect Dis 2003;9:1022–3.
42. *Yan JJ, Hsueh PR, Ko WC*. Metallo-β-lactamases in clinical isolates in Taiwan and identificaiton of VIM-3 a novel variant of VIM-2 enzyme. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2224–8.
43. *Yano H, Kuga A, Okamotot R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M*. Plasmid-encoded metallo-β-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1343–8.
44. *Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R i sur*. Molecular characterization of an enterobacterial metallo-β-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:71–8.
45. *Senda K, Arakawa Y, Nakashima K i sur*. Multifocal outbreaks of metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β-lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:349–53.
46. *Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T*. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-β-lactamase gene bla_{IMP}. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2006–11.
47. *Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y*. Worldwide proliferation of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Lancet 1999; 354:955.
48. *Takahashi A, Yomoda S, Kobayashi I i sur*. Detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in a hospital. J Clin Microbiol 2000; 38:526–9.
49. *Minami S, Araki H, Yasuda T, Akama M, Iyobe S, Mitsuhasashi S*. High level imipenem resistance associated with imipenem-hydrolyzing β-lactamase production and outer membrane alteration in a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Exp Clin Chemother 1993;6:21–8.
50. *Senda K, Arakawa Y, Nakashima K i sur*. Multifocal outbreaks of metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β-lactams including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:349–53.
51. *Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankum R, Kato N, Ohta M*. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-β-lactamase gene bla_{IMP} among clinically isolated strains *of Serratia marcescens*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:824–9.
52. *Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S*. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:147–51.
53. *Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K i sur*. A novel integron-like element carrying the metallo-β-lactamase gene bla_{IMP}. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1612–5.
54. *Riccio ML, Franceschini N, Boschi L i sur*. Characterization of the metallo-β-lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla_{IMP} allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1229–350.

55. *O'Hara, Haruta S, Sawai T, Tsunoda M, Iyoba S*. Novel metallo-β-lactamase mediated by a *Shigella flexneri* plasmid. FEMS Microbiol Lett 1998;162:201–6.
56. Iyobe S, Kusadokoro H, Ozaki J i sur. Amino-acid substitutions in a variant of IMP-1 metallo-β-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2023–7.
57. *Chu YW, Afzal-Shah M, Houang ETS i sur*. IMP-4 a novel metallo-β-lactamase from nosocomial *Acinetobacter* spp. Collected in Hong-Kong between 1994 and 1998. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:710–14.
58. *Hawkey PM, Xiong J, Ye H, Li H, M'Zali FH*. Occurence of a new metallo-β-lactamase IMP-4 carried on a conjugative plasmid in *Citrobacter youngae* from the People's Republic of China. FEMS Microbiol Lett 2001;194:53–7.
59. *Yan JJ, Ko WC, Wu JJ*. Identification of a plasmid encoding SHV-12, TEM-1, and a variant of IMP-2 metallo-β-lactamase, IMP-8, from a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2368–71.
60. *Jan JJ, Ko WC, Chuang CL, Wu JJ*. Metallo-β-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 in *Enterobacter cloacae* and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. J Antimicrob Chemother 2002;50:503–11.
61. *Jing-Jou Y, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ*. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumonaie* carrying bla_{IMP-8} in a University Medical Center in Taiwan. J Clin Microbiol 2001;39:4433–9.
62. *Docquier JD, Riccio ML, Mugnaioli C i sur*. IMP-12, a new plasmid-encoded metallo-β-lactamase from a *Pseudomonas putida* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1522–8.
63. *Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A i sur*. Cloning and characterization of bla_{VIM} a new integron-borne metallo-β-lactamase gene from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 1999;43: 1584–90.
64. *Cornaglia G, Mazzariol A, Rossoline GM, Fontana R*. Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1, a novel transferable metallo-β-lactamase. Clin Infect Dis 2000;31:1119–25.
65. *Lombardi G, Luzzaro F, Docquier JD i sur*. Nosocomial infections caused by multidrug-resistant isolates of *Pseudomonas putida* producing VIM-1 metallo-β-lactamase. J Clin Microbiol 2002;40:4051–5.
66. *Poirel L, Naas T, Nicolas D i sur*. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-β-lactamase and its plasmid-and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:891–7.
67. *Poirel L, Lambert T, Turkoglu S, Ronco E, Gaillard JL, Nordmann P*. Characterization of a class 1 integrons from *Pseudomonas aeruginosa* that contain the bla_{VIM-2} carbapenem-hydrolyzing β-lactamase gene and of two novel aminoglycoside resistance gene cassettes. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:546–52.
68. *Jeong SH, Lee K, Chong Y i sur*. Characterization of a new integron containing VIM-2, a metallo-β-lactamase gene cassette, in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. J Antimicrob Chemother 2003;51:397–400.
69. *Docquier JD, Brasseur JL, Galleni M, Amicosante G, Frere JM, Rossolini GM*. On functional and structural heterogeneity of VIM type metallo-β-lactamases. J Antimicrob Chemother 2003;51:257–66.
70. *Yan JJ, Hsueh PR, Ko WC i sur*. Metallo-β-lactamase in clinical *Pseudomonas isolates* in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2224–8.
71. *Luzzaro F, Docquier JD, Colinon C i sur*. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* clinical isolates the VIM-4 metallo-β-lactamase encoded by a conjugative plasmid. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:648–50.
72. *Naas T, Bellais S, Nordmann*. Molecular and biochemical characterization of a carbapenem-hydrolyzing β-lactamase from *Flavobacterium johnsoniae*. J Antimicrob Chemother 2003;51:267–73.
73. *Bellais S, Aubert D, Naas T, Nordmann P*. Molecular and biochemical heterogeneity of class B carbapenem hydrolyzing β-lactamases in *Chryseobacterium meningosepticum*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44: 1878–86.
74. *Murphy TA, Simm AM, Toleman MA, Jones RN, Walsh TR*. Biochemical characterization of the acquiered metallo-β-lactamase SPM-1 from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(2):582–7.
75. *Donald HM, Scaife W, Amyes SGB, Young H*. Sequence analysis of ARI-1 a novel OXA β-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:196–9.
76. *Bou G, Oliver A, Martinez-Beltran J*. OXA-24, a novel class D β-lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1556–61.
77. *Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM*. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27 molecular class D β-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:583–8.
78. *Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J*. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme:high level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β-lactamases. J Clin Microbiol 2000;38:3299–305.
79. *Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, Wendt S, Opferkuch W*. Imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding proteins. Chemotherapy 1991;37:405–12.
80. *Vivian A*. Genetic organisation of *Acinetobacte*r. U: Towner KJ, Bergogne-Berezin R-E, Fewson CA, ur. The Biology of *Acinetobacter*: Taxonomy, Clinical Importance, Molecular Biology, Physiology, Industrial Relevance. New York, Plenum Press, 191–200.
81. *Walsh TR, Bolstrom A, Qwarnstrom A, Gales A*. Evalutation of a new E-test for detecting metallo-β-lactamases in routine clinical testing. J Clin Microbiol 2002;40:2755–9.
82. *Iyobe S*. Metallo-β-lactamase producing bacteria. Nippon Rinsho 2001;59: 701–6.
83. *Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K i sur*. Convenient test for screening metallo-β-lactamase-producing Gram-negative bacteria using thiol compounds. J Clin Microbiol 2000;38:40–3.
84. *Migliavacca R, Docquier JD, Mugnaioli C i sur*. Simple microdilution test for detection of metallo β-lactamase production in *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol 2002;40:4388–90.
85. *Pai H, Kim JW, Kim J, Lee JH, Choe KW, Gotoh N*. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:480–4.
86. *Okamoto K, Gotoh N, Nishino T*. *Pseudomonas aeruginosa* reveals high intrinsic resistance to penem antibiotics: penem resistance mechanisms and their interplay. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1964–71.
87. *Kievit TR, Parkins MD, Gillis RJ i sur*. Multidrug efflux pumps: espression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1761–70.
88. *Livermore DM*. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002;34: 634–40.
89. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Current opinion in Microbiology 2000;3:489–95.
90. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandol and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983;11:315–7.
91. Gnidadkowski M, Palucha A, Grzesiowski P, Hryniewicz W. Outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Pediatric Hospital in Warsaw, Poland: Clonal spread of TEM-47 extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing strain and transfer of a plasmid carrying the SHV-5 like ESBL-encoding gene. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3079–85.
92. *Philipon A, Labia R, Jacoby G*. Extended-spectrum β-lactamases. Antimicrob Agent Chemother 1989;33:1131–6.
93. *Philipon A, Ben Redjep S, Fournier G, Ben Hassen A*. Epidemiology of extended-spectrum β-lactamases. Infection 1989;17:347–54.
94. *Payne DJ, Amyes SGB*. Transferable resistance to extended-spectrum β-lactams: a major threat or a minor inconvenience? J Antimicrob Chemother 1991;27:255–61.
95. *Jacoby GA, Medeiros AA*. More extended-spectrum β-lactamases. Antimicrob Agent Chemother 1991;35:1697–704.
96. *Weber DA, Sanders CC, Bakken JS, Quinn JP*. A novel chromosomal TEM derivative and alterations in outer membrane proteins together mediate selective ceftazidime resistance in *Escherichia coli*. J Infect Dis 1990;162:460–5.
97. *Sirot D*. Extended-spectrum plasmid mediated β-lactamases. J Antimicrob Chemother 1995;36:19–34.
98. *Quinn JP*. Clinical significance of extended-spectrum β-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:S39–42.
99. *Livermore DM, Yuan M*. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β-lactamases amongst *Klebsiella* spp from intensive care units in Europe. J Antimicrob Chemother 1996;38:409–24.
100. *Khurana CM, Wojack BR*. Prevalence of ciprofloxacin resistance in multiresistant gram-negative intensive care unit isolates. Infection 1994; 22:S99–S104
101. *Amyes SGB, Thomson CJ*. Antibiotic resistance in the ICU; the eve of destruction. British Journal of Intensive Care 1995;5:263–71.
102. *Jones RN, Kehrberg EN, Erwin MR, Anderson SC and the Fluoroquinolone Resistance Surveillance Group*. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerus medical centers in the United States, 1. Study on the threat of emerging resistance: real or perceived? Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 1994;19:203–15.
103. *Vila J, Ruiz J, Goni P, Jimenez de Anta T*. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1997;39:757–62.
104. *Amyes SGB*. β-lactam resistance and the use of inhibitor combinations. J Med Microbiol 1997;46:728–31.
105. *Zervos MJ, Bacon AE, Patterson JE, Schaberg DR, Kauffman CA*. Enterococcal superinfection in patients treated with ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1988;21:113–5.
106. *Du Bois SK, Marriott M, Amyes SGB*. Can clavulanic acid reverse extended-spectrum β-lactamase mutations? In: Program and Abstracts of

the Thirty-Third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1993. Abstract 582.
107. *Sowek JA, Singer SB, Ohringer S, Malley MF, Dougherty TJ, Gougoutas JZ*. Substitutions of lysine at position 104 or 240 of TEM-1 pTZ18R β-lactamase enhances the effect od serine-164 substitution on hydrolysis or affinity for cephalosporins and the monobactam aztreonam. Biochemistry 1991;30:3179–88.
108. *Payne DJ, Amyes SGB*. Stability of cefdinir (CI-983, FK-482) to extended-spectrum plasmid-mediated β-lactamases. J Med Microbiol 1993; 38:114.
109. *Bauernfeind A, Jungwirth R, Schweighart S, Theopold M*. Antibakterielle Aktivität und β-Laktamase Stabilität von elf Oralcephalosporinen. Infection 1990;8:S155–67.
110. *Saves I, Burlet-Shiltz O, Swaren P i sur*. The asparagine to aspartic acid substitution at position 276 of TEM-35 and TEM-36 is involved in the β-lactamase resistance to clavulanic acid. J Biol chem 1995;270:18240–5.
111. *Henquell C, Sirot D, Chanal C, De Champs C, Chatron P, Lafeuille B*. Frequency of inhibitor-resistent TEM β-lactamases in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections in France. J Antimicrob Chemother 1994;34:707–14.
112. *Thomson CJ, Amyes SGB*. Back mutations to the TEM-1 β-lactamase from TRC-1 lead to restored sensitivity to clavulanic acied. J Med Microbiol 1995;42:429–32.
113. *Visalli MA, Jacobs MR, Moore TD, Renzi FA, Appelbaum PC*. Activities of β-lactams against *Acinetobacter genospecies* as determined by agar dilution and E test MIC methods. Antimicrob Agent Chemother 1997;41:767–70.
114. *Sirot D, Recule C, Chaibi EB, Bret L, Croize J, Chanal-Claris C*. A complex mutant of TEM-1 β-lactamase encountered in both IRT-4 and extended-spectrum TEM-15, produced by an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrob Agent Chemother 1997;41:1322–5.
115. *Amyes SGB, Miles RS*. Extended-spectrum β-lactamases: the role of inhibitors in therapy. J Antimicrob Chemother 1998;42:415–17.
116. *Martinez JL, Vicente MF, Delgrado-Iribarren A, Perez-Diaz JC, Baquero F*. Small plasmids are involved in amoxycillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:595.
117. *Wu PJ, Shannon K, Philips I*. Effect of hyperproduction of TEM-1 β-lactamase on in vitro susceptibility of *Escherichia coli* to β-lactam antibiotics. Antimicrob Agent Chemother 1994;38:494–8.
118. *Wu PJ, Shannon K, Philips I*. Mechanisms of hyperproduction of TEM-1 β-lactamase by clinical isolates of *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 1995;36:927–39.
119. *Reguera JA, Baquero F, Perez-Diaz JC, Martinez JL*. Factors determining resistance to β-lactam combined with β-lactamase inhibitors in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 1991;27:569–75.
120. *Bergstrom S, Normark S*. β-lactam resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* caused by elevated production of the AmpC-mediated chromosomal β-lactamase. Antimicrob Agent Chemother 1979;16:427–33.
121. *Thomson CJ, Amyes SGB*. TRC-1: emergence of a clavulanic acid resistant TEM β-lactamase in a clinical strain. FEMS Microbiology Letters 1992;70:113.
122. *Vedel G, Belaaouaj A, Gilly L i sur*. Clinical isolates of *Escherichia coli* producing TRI β-lactamases: novel TEM-enzymes conferring resistance to β-lactamase inhibitors. J Antimicrob Chemother 1992;30:449–62.
123. *Belaaouaj A, Lapoumeroulie C, Canica MM i sur*. Nucleotide sequences of the genes coding for the TEM-like β-lactamases IRT-1 and IRT-2 (formerly called TRI-1 and TRI-2). FEMS Microbiology Letters 1994; 120:75–80.
124. *Zhou XY, Bordon F, Sirot D, Kitzis MD, Gutmann L*. Emergence of clinical isolates *Escherichia coli* producing TEM-1 derivatives or an OXA-1 β-lactamase conferring resistance to β-lactamase inhibitors. Antimicrob Agent Chemother 1994;38:1085–9.
125. *Brun T, Peduzzi J, Canica MM i sur*. Characterization and amino-acid sequence of IRT-4, a nove TEM-type enzyme with a decreased susceptibility to β-lactamase inhibitors. FEMS Microbiology Letters 1994;120: 111–17.
126. *Henquell C, Chanal C, Sirot D, Labia R, Sirot J*. Molecular characterization of nine different types of mutants among 107 inhibitor-resistant TEM β-lactamases from clinical isolates of *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:427–30.
127. *Bret L, Chanal C, Sirot D, Labia R, Sirot J*. Characterization of an inhibitor-resistant enzyme IRT-2 derived from TEM-2 β-lactamase produced by *Proteus mirabilis* strains. J Antimicrob Chemother 1996;38: 183–91.
128. *Canica MM, Lu CY, Krishnamoorthy R, Pau GC*. Molecular diversity and evolution of bla_{TEM} genes encoding β-lactamases resistant to clavulanic acid in clinical *Escherichia coli*. J Mol Evolution 1997;44:57–65.
129. *Bret L, Chaibi EB, Chanal-Claris C, Sirot D, Labia R, Sirot J*. Inhibitor-resistant TEM (IRT) β-lactamases with different substitutions at position 244. Antimicrob Agent Chemother 1997;41:2547–9.
130. *Speldooren V, Heym B, Labia R, Nicolas-Chanoine MH*. Discriminatory detection on inhibitor-resistant β-lactamases in *Escherichia coli* by single-straind conformation polymorphism PCR. Antimicrob Agent Chemother 1998;42:879–84.
131. *Blazquez J, Baquero MR, Canton R, Alos I, Baquero F*. Characterization of a new TEM type β-lactamase resistant to clavulanate, sulbactam, and tazobactam in a clinical isolate of *Escherichia coli*. Antimicrob Agent Chemother 1993;37:2059–63.
132. *Stapleton P, Wu P, King A, Shannon K, French G, Philips I*. Incidence and mechanisms of resistance to the combinations of amoxycillin and clavulanic acdi in Escherichia coli. Antimicrob Agent Chemother 1995; 39:2478–83.
133. *Canica M, Ferreira M, Ferreira E*. Phenotype and molecular characterization of the first inhibitor-resistant TEM-derived β-lactamase identified in Portugal. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(11):3688–9.
134. *Lemozy J, Sirot D, Chanal C i sur*. First characterization of inhibitor-resistant TEM (IRT) β-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* strains. Antimicrob Agent Chemother 1995;39:2580–2.
135. *Bermudes H, Jude F, Arpin C, Quentin C, Morand A, Labia R*. Characterization of an inhibitor-resistant TEM β-lactamase in a novel strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agent Chemother 1997;41:222.
136. *Hunter JE, Corkill JE, Mc Lennan AG, Fletscher JN, Hart CA*. Plasmid encoded β-lactamases resistant to inhibition by clavulanic acid produced by calf faecal coliforms. Research in Veterinary Science 1993;55:367–70.
137. *Arpin C, Labia R, Dubois V, Noury P, Souquet M, Quentin C*. TEM-80, a novel inhibitor-resistant β-lactamase in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1183–9.
138. *Nicolas-Chanoine MH*. Inhibitor-resistant β-lactamases. J Antimicrob Chemother 1997;10:1–3.
139. *Navarro ME, Mirelis B, Sabate M, Rivera A, Coll P, Prats G*. Prevalence of clinical isolates of *Escherichia coli* producing inhibitor-resistant β-lactamases at University Hospital in Barcelona, Spain, over a 3 year period. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3991–4.
140. *Bemer-Melchior, Gilly P, Jugroot-Klotz K, Brun T, Nevot P, Paul G*. Etude de la resistance a l' amoxicilline et a l'association amoxicillineacide clavulanique dans 231 souches cliniques d'*Escherichia coli* isolees en 1992 a l'hopital Cochin. Pathol Biol 1995;43:760–5.
141. *Romaszko JP, Bret L, Henquell C, Sirot D, Chanal C, Sirot J*. Detection of inhibitor-resistant TEM β-lactamases by disc-diffusion method. Patol Biol 1995;43:306–9.
142. *Sirot D, Chanal C, Henquell C, Labia R, Sirot J, Cluzel R*. Clinical isolates of *Escherichia coli* producing multiple TEM mutants resistant to β-lactamase inhibitors. J Antimicrob Chemother 1994;33:1117–26.
143. *Acar J, Chardon H, Choutet P i sur*. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Pathol Biol 1996;44:1–8.
144. *Libert JM, Naudin F, Mougeout C, Sirot D*. Detection en routine des β-lactamases TEM resistantes aux inhibiteurs (IRT) et des oxacillinases (OXA) chez *Escherichia coli*. Pathol Biol 1997;45:34–40.
145. *Romaszko JP, Bret L, Henquell C, Sirot D, Chanal C, Sirot J*. Detection of β-lactamases resistant to inhibitors (IRT) by the disk-diffusion method. Patol Biol 1995:43:306–9.
146. *Chairibi EB, Sirot D, Paul G, Labia R*. Inhibitor-resistant TEM β-lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics. J Antimicrob Chemother 1999;43:447–58.
147. *Feria C, Ferreira E, Correia JD, Goncalves J, Canica M*. Patterns and mechanisms of resistance to β-lactams and β-lactamase inhibitors in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from dogs in Portugal. J Antimicrob Chemother 2002;49:77–85.
148. *Sutcliffe JG*. Nucleotide sequence of the ampicillin resistance gene of *Escherichia coli* gene of *Escherichia coli* plasmid pBR322. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1978;75:3737–41.
149. *Hawley DK, McClure WR*. Compilation and analysis of *Escherichia coli* promoter DNA sequences. Nucleic Acid Research 1983;11:2237–55.
150. *Siu LK, Ho PL, Yuen KY, Wong SSY, Chau PY*. Transferable hyperproduction of TEM-1 β-lactamase in *Shigella flexneri* due to a point mutation in the Pribnow box. Antimicrob Agent Chemother 1997;41:468–70.
151. *Prinakris EE, Miriagou V, Tzelepi E, Gazouli M, Tzouvelekis L*. Emergence of an inhibitor-resistant β-lactamase (SHV-10) derived from an SHV-5 variant. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:838–40.
152. *Bush K*. β-lactamases of increasing clinical importance. Curr Pharm Des 1999;5:839–45.
153. *Bush K*. Antimicrobial options for treatment of nosocomial Gram-negative infections caused by multidrug-resistant strains. International Journal of Infectios Diseases 2004;8:poster:46.004.
154. *Bermudes HF, Jude E, Chaibi C i sur*. Molecular characterization of TEM-59 (IRT-17); a novel inhibitor-resistant TEM-derived -β-lactamase in a clinical isolate of *Klebsiella oxytoca*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1657–61.

Klinička zapažanja
Clinical observations

INTOKSIKACIJA BUNIKOM

INTOXICATION WITH HENBANE

DOMAGOJ VIDOVIĆ, PETRANA BREČIĆ, ALEKSANDER HAID, VLADO JUKIĆ*

Deskriptori: Otrovanje biljkama; Bunika

Sažetak. Bunika (Hyoscyamus niger) je halucinogena biljka koja je široko rasprostranjena i lako dostupna, a sadrži antikolinergičke tvari. Konzumacijom, namjernom ili slučajnom, može doći do teških dekompenzacija psihofizičkog stanja, pa čak i smrti. Klinička slika slična je onoj kod intoksikacije atropinom. Mogu se javiti simptomi poput midrijaze, tahikardije, aritmije, agitacije, konvulzija i kome. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma, anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka. Terapijski postupci uključuju ispiranje želuca, suportivnu terapiju i fizostigmin kao specifični antidot. Prognoza je uglavnom povoljna.

Descriptors: Plant poisoning; Hyoscyamus

Summary. Henbane, Hyoscyamus niger, is a hallucinogenic plant, widely spread and easy accessible, which contains anticholinergic substances. Ingestion, intentional or accidental, can provoke serious worsening of psychophysical state and can cause even death. Intoxication resembles the one with atropine. Symptoms like mydriasis, tachycardia, arrhythmia, agitation, convulsion and coma can appear. Diagnosis is made by clinical symptomatology and history. Therapeutic acts include stomach lavage, supportive therapy and physostigmine as a specific antidote. Prognosis is usually good.

Liječ Vjesn 2005;127:22–23

Intoksikacija bunikom manifestira se kao antikolinergički sindrom sa svim karakterističnim znakovima. Terapija je simptomatska i sastoji se u odstranjivanju progutanih dijelova biljke (ispiranje želuca, provokacija povraćanja, laksativi) te fizostigmin. Ako se dijagnoza postavi na vrijeme, a to je relativno lako na osnovi kliničke slike i anamnestičkih podataka i adekvatno liječi, prognoza je obično povoljna.

Bunika *(Hyoscyamus niger)* biljka je koja se može naći po čitavoj Hrvatskoj, Europi, sjeverozapadnoj Africi, Aziji, sjevernoj Americi i Australiji. Uglavnom se može naći na nasutim mjestima, uz živice i ograde, uz groblja, ceste i seoske putove, povremeno i kao korov na njivama. Drugi nazivi za buniku su: bunica, bunjika, zubnjača, trava od zuba, crni zobnik, crvivec, balan, baunika i bolnika. Bunici su slični i velebilje *(Atropa belladonna)*, kužnjak *(Datura stramonium)*, razvodnik *(Solanium duclamara)*, pomoćnica *(Solanum niger)* te mandragora *(Atropa mandragora)* konzumacijom kojih može doći do pojave sličnih simptoma.

Bunika je dvogodišnja, dlakava i ljepljiva biljka, s uspravnom, jednostavnom ili razgranatom stabljikom koja naraste do jedan metar visine. Dugi ovalni listovi naizmjenično su postavljeni, jednostavni su i imaju peteljku. Listovi na stabljici su sjedeći, dlakavi. Cvjetovi su dvospolni, peteročlani, sa sraslim ocvijećem. Čaška je cvjetasta. Vjenčić je ljevkast, izvana dlakav, svjetložut s ljubičastim žilicama. Cvate od lipnja do rujna. Plod je jajasti tobolac s mnogo sjemenki, a otvara se pomoću poklopca. Skriven je u trajnoj čaški. Za konzumaciju se rabe listovi te sjemenke iz plodova.[1]

Zbog svojih svojstava, i onih ljekovitih i halucinogenih, bunika i njoj slične biljke rabe se već jako dugo. Ekstrakti ovih biljaka upotrebljavali su se za liječenje gastrointestinalnih tegoba usporavanjem kontrakcija te za smanjenje lučenja žučane kiseline. Listovi su se rabili za liječenje astme u obliku cigareta. Kuhanjem lišća u ulju spravljao se melem za ublažavanje reumatskih tegoba.

U novije vrijeme češće se registriraju namjerne intoksikacije u svrhu izazivanja halucinatornih doživljavanja, dok su kod manje djece intoksikacije slučajne.[2–7]

Prikaz bolesnika

Osamnaestogodišnji bolesnik I. C. u listopadu 2001. godine dovezen je kolima Hitne medicinske pomoći u Psihijatrijsku bolnicu Vrapče, Zagreb zbog izrazite agitiranosti i obuzetosti psihopatološkim proživljavanjima. Prethodno je internistički pregledan u Kliničkoj bolnici »Merkur« u Zagrebu gdje je utvrđeno da bolesnik nije u životnoj opasnosti te je upućen k nama na liječenje.

Pri prijmu bolesnik je ocijenjen kao prisvjestan, potpuno dezorijentiran, izrazito psihomotorno agitiran, u pokretu, pod utjecajem vidnih, slušnih i taktilnih halucinacija. S bolesnikom se nije uspijevao ostvariti adekvatan verbalni kontakt te se nisu dobili valjani anamnestički podaci. Bolesnikova koža bila je suha, topla i crvena. Krvni tlak iznosio je 150/90 mm/Hg, tahikardija 120/min. Obje zjenice bile su izrazito midrijatične uz izrazitu suhoću sluznice usne šupljine.

Nakon prijma na odjel učinjene su standardne laboratorijske pretrage kojih nalazi nisu odstupali od normalnih vrijednosti. Ordinirane su mu polivitaminske infuzije.

Drugog dana hospitalizacije bolesnikovo psihičko stanje potpuno se normalizira, bolesnik je miran, prisvjestan, uredno orijentiran, urednog kontakta, primjerenog afekta, bez psihopatološke produkcije. Također je došlo do stabilizacije stanja fizičkih funkcija: tlak i puls bili su urednih vrijednosti, zjenice izokorične, urednih reakcija na svjetlosne podražaje. Četvrtog dana hospitalizacije bolesnik je otpušten iz bolnice s dijagnozom akutne intoksikacije halucinogenima (F 16.0) uz odgovarajuće preporuke.

Nakon smirenja kliničke slike od bolesnika se doznalo kako je, pročitavši u dnevnim novinama o halucinogenim svojstvima bunike, zajedno s prijateljem odlučio pronaći tu biljku i

* **Psihijatrijska bolnica Vrapče Zagreb** (Domagoj Vidović, dr. med.; mr. sc. Petrana Brečić, dr. med.; Aleksander Haid, dr. med.; prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Vidović, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Bolnička cesta 32, 10000 Zagreb

Primljeno 7. rujna 2004., prihvaćeno 17. ožujka 2005.

konzumirati njezine sjemenke radi postizanja euforije. Nekoliko dana prije prijma uzeo je nekoliko sjemenki nakon čega se osjećao ugodno i euforično. Dan prije prijma uzeo je više sjemenki, a nakon toga ne zna (»ne sjeća se«) točno što sve s njim zbivalo.

Prema anamnestičkim i heteroanamnestičkim podacima kod bolesnika se do sada nisu uočili znakovi psihičkih poremećaja, povremeno je konzumirao marihuanu. Nije bilo podataka o pozitivnome psihijatrijskom hereditetu. Prema očevu navodu dan prije hospitalizacije naglo se počeo čudno ponašati, nesuvislo govoriti, imao je vidne halucinacije.

Rasprava i zaključak

Intoksikacija bunikom manifestira se kao antikolinergički sindrom zbog prisutnosti hiosciamina, atropina i skopolamina u biljci. Prvi znakovi intoksikacije obično se javljaju 1–4 sata nakon ingestije i traju 24–48 sati. U početku se u intoksiciranog pojavljuje suhoća usta, teškoća pri govoru i gutanju, zamućenje vida. Kasnije dolazi do konfuzije, agitacije, ponekad i do agresivnosti i gubitka koordinacije pokreta.

Klinička slika intoksikacije bunikom varira s obzirom na količinu uzete tvari, i to od blažeg akutnog moždanog sindroma, odnosno delirantnog stanja, do prave psihotične dekompenzacije. U fizikalnom statusu obično se otkriju tahikardija, tahipneja i hipertenzija. Koža je crvena, sluznica usne šupljine suha. Peristaltika je oslabljena, a može se razviti retencija urina. Moguće su konvulzije i koma.

Terapija je simptomatska. Pacijenta treba hospitalizirati i pratiti vitalne funkcije. Ako je progutani sadržaj još u želucu, može se poticati povraćanje, odnosno učiniti lavaža želuca te primijeniti aktivni ugljen. Fizostigmin, inhibitor kolinesteraze, može, zahvaljujući sposobnosti prelaska hematoencefalne barijere uspješno kupirati periferne i centralne učinke antikolinergika. S obzirom da fizostigmin može dovesti do razvoja teških kolinergičkih kriza, treba ga primjenjivati samo u teškim slučajevima intoksikacije u kojima dolazi do razvoja hipertenzivnih kriza, težih aritmija, hipertermije, halucinacija koje traju duže od 48 sati i kome.[8] Uz pravodobno prepoznavanje simptomatologije intoksikacije bunikom, kao i brzu primjenu odgovarajuće terapije znakovi intoksikacije jenjavaju za 24–48 sati bez težih posljedica i smrtnih ishoda. Bolesnici su najčešće amnestični za period intoksikacije.

U diferencijalnodijagnostičkom promišljanju sličnih stanja antikolinergički sindrom možemo razmatrati kao posljedicu namjerne intoksikacije u svrhu postizanja euforičnog osjećaja i tada najprije treba pomišljati na biperiden (Akineton) te niz drugih biljki koje sadržavaju antikolinergike. S druge strane, navedeni sindrom može nastati kao nuspojava različitih lijekova koji imaju antikolinergičko djelovanje, kao što su primjerice neki antihistaminici (difenhidramin), ciklički antidepresivi (amitriptilin), midrijatici (homatropin).[9]

S obzirom na sezonski rast biljke najveći broj otrovanja treba očekivati u kasno proljeće, tijekom ljeta i rane jeseni. Iako se u svakodnevnoj kliničkoj praksi pojavljuje relativno rijetko, na intoksikaciju bunikom treba misliti u svim slučajevima nejasnih stanja intoksikacije.

Senzacionalističko pisanje s jasnim opisom biljke i njezinih halucinogenih svojstava štetna je pojava i izravno pridonosi povećanju broja zainteresiranih konzumenata. Budući da je uzeo nešto veću količinu sjemenki ove biljke, u bolesnika se javila tipična klinička slika intoksikacije antikolinergicima. Posebno su bili dramatični psihički simptomi u obliku dezorijentiranosti, psihomotorne agitiranosti i obmane osjetila u vidnoj sferi. S obzirom na to da nije bio životno ugrožen, a zbog mogućih nepovoljnih učinaka, nije mu ordiniran fizostigmin, nego je, uz primjenu polivitaminskih infuzija pomno praćen. Nakon 24 sata došlo je do poboljšanja kliničke slike, odnosno do nestanka simptoma. Bolesnik je otpušten u stanju koje je ocijenjeno kao poboljšano. Problem intoksikacije je razriješen. Preporučeno mu je da se javi na psihijatrijski kontrolni pregled i daljnje psihijatrijsko praćenje kojemu bi bila svrha razrješavanje razloga koji su ga potakli na uzimanje sjemenki bunike, odnosno na ponašanje koje bi za njega moglo postati nepoželjno, pa i opasno.

Opisujući ovaj slučaj, autori žele stručnoj i drugoj javnosti približiti problem s kojim se može susresti u svakodnevnome radu, odnosno životu te još jednom i na ovaj način osvijestiti činjenice preko kojih se zna olako prelaziti.

LITERATURA

1. *Sergej Forenbacher*. Otrovne biljke i biljna otrovanja životinja. Zagreb: Školska knjiga; 1998, str. 285–6.
2. *Urkin J, Shalev H, Sofer S, Witztum A*. Henbane (Hyoscyamus reticulatus) poisoning in children in the Negev. Harefuah 1991;120:714–6.
3. *Taha SA, Mahdi AH*. Datura intoxication in Riyadh. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984;78:134–5.
4. *Oztekin-Mat A*. Plant poisoning cases in Turkey. Ann Pharm Fr 1994;52: 260–5.
5. *Lauwers LF, Daelemans R, Baute L, Verbraeken H*. Scopolamine intoxications. Intensive Care Med 1983;9:283–5.
6. *Betz P, Janzen J, Roider G, Penning R*. Psychopathologic manifestations of oral administration of endemic nightshade plants. Arch Criminol 1991; 188:175–82.
7. *Djibo A, Bouzou SB*. Acute intoxication with »sobi-lobi« (Datura). Four cases in Niger. Bull Soc Pathol Exot 2000;93:294–7.
8. *Beaver KM, Gavin TJ*. Treatment of acute anticholinergic poisoning with physostigmine. Am J Emerg Med 1998;16:505–7.
9. *Tune LE, Bylsma FW, Hilt DC*. Anticholinergic delirium caused by topical homatropine ophthalmologic solution: confirmation by anticholinergic radioreceptor assay in two cases. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992;4:195–7.

Lijekovi i metode
Clinical trials

SPIRALNA CT ANGIOGRAFIJA U PRAKSI

SPIRAL CT ANGIOGRAPHY IN PRACTICE

ZLATKO PAVČEC, IVAN ŽOKALJ, ZORAN RUMBOLDT, ANDREJ PAL, HUSSEIN SAGHIR, DAVID OZRETIĆ, BRANKO LATIN, ŽELJKA PERHOĆ, MILJENKO MAROTTI*

Deskriptori: Tomografija, spiralna kompjutorizirana; Angiografija; Vaskularne bolesti – radiografija

Sažetak. Značenje bolesti krvožilnog sustava i brzi razvitak novih radioloških tehnika u posljednja tri desetljeća dali su jak poticaj primjeni neinvazivnih dijagnostičkih metoda u vaskularnoj radiologiji. Zahvaljujući primjeni doplerskog ultrazvuka, novijih tipova uređaja za kompjutoriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR), neinvazivne dijagnostičke metode sve više zamjenjuju konvencionalne invazivne (kateterske) angiografske metode. Kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA) neinvazivna je metoda prikaza krvnih žila temeljena na kontinuiranom snimanju uređajem za kompjutoriziranu tomografiju tijekom intravenskog ubrizgavanja kontrastnog sredstva. Izvođenje CTA omogućeno je uvođenjem spiralne CT tehnologije čije su karakteristike kratko vrijeme snimanja i volumetrijska akvizicija podataka. U ovom članku, temeljenom na našim iskustvima, želimo predstaviti ulogu CTA izvedene na jednoslojnome spiralnom CT uređaju, u dijagnostičkoj obradi bolesnika s vaskularnom patologijom.

Descriptors: Tomography, spiral computed; Angiography; Vascular diseases – radiography

Summary. Incidence of vascular diseases and development of new radiologic techniques in the last three decades has given strong impuls for introduction of non-invasive vascular diagnostic methods. Thanks to the introduction of Doppler ultrasound, new types of computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) scanners, non-invasive vascular diagnostic methods are replacing conventional invasive (catheter) angiographic methods. Computed tomographic angiography (CTA) is a non-invasive vascular diagnostic method based on continuous scanning with CT scanner during intravenous application of contrast material. Performing of CTA is possible after introduction of spiral CT technique whose characteristics are short imaging time and volumetric data acquisition. The main goal of this article, based on our experiences, is to review the role of CTA, performed on single–slice CT scanner, in managment of patients with vascular pathology.

Liječ Vjesn 2005;127:24–29

Učestalost bolesti krvožilnog sustava i brz razvitak novih radioloških tehnika posljednjih desetljeća dali su jak poticaj primjeni neinvazivnih dijagnostičkih metoda u vaskularnoj radiologiji. Doplerski ultrazvuk te, posljednjih godina, noviji tipovi uređaja za kompjutoriziranu tomografiju i magnetsku rezonanciju uvelike su pomogli da neinvazivne tehnike sve više zamjenjuju konvencionalnu angiografsku metodu, osobito kod rizičnih bolesnika. U ovom članku želimo predstaviti svoje metode i iskustva u primjeni spiralne kompjutorizirane tomografske angiografije (CTA) izvedene na jednoslojnom spiralnom CT uređaju u dijagnostičkoj obradi bolesnika sa suspektnom vaskularnom patologijom.

Uvod

Kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA). CTA je metoda prikazivanja krvnih žila temeljena na kontinuiranom snimanju uređajem za kompjutoriziranu tomografiju (CT) tijekom intravenskog ubrizgavanja kontrastnog sredstva.[1,2]

Izvođenje CTA omogućeno je primjenom spiralne CT tehnologije koja je karakterizirana kontinuiranim pomakom stola uz istodobno snimanje pri stalnom položaju kućišta (*gantry*) u kojem je smještena rendgenska cijev.

Promatrano područje snima se kao jedan volumen, za razliku od konvencionalne CT tehnike kod koje se snima sloj po sloj unaprijed određene debljine. Takvim snimanjem postiže se volumetrijska akvizicija podataka, bez razmaka između snimanja dvaju slojeva (*interscan delay*). Time se povećava brzina snimanja, što dovodi do redukcije artefakata koji se javljaju zbog disanja ili micanja pacijenta.[3] Važan doprinos spiralne CT tehnologije jest mogućnost snimanja vaskularnih struktura u trenutku najjače opacifikacije kontrastnim sredstvom, što je glavni preduvjet kvalitetne angiografske dijagnostike. Presjeci nakon volumetrijske akvizicije podataka dobivaju se rekonstrukcijom spiralnim interpolacijskim algoritmima.

Prednost je volumetrijske akvizicije podataka u naknadnoj (tj. poslije snimanja) rekonstrukciji presjeka različitih debljina sloja i rekonstrukcijskog intervala slike od onih zadanih prije snimanja. Time se može postići preklapanje slojeva, što poboljšava kvalitetu rekonstrukcija izrađenih na temelju tako rekonstruiranih presjeka.[1]

Podaci dobiveni volumetrijskom akvizicijom služe za izradu vrlo kvalitetnih dvodimenzionalnih, multiplanarnih te trodimenzionalnih rekonstrukcija i virtualnu endoskopiju (oblik rekonstrukcija koji omogućuje intraluminalni prikaz cjevastih struktura poput pregleda fiberoptičkim endoskopom, virtualnu bronhoskopiju, kolonoskopiju, angioskopiju; moguća je virtualna navigacija kroz šuplje organe koje želimo pregledati).

Velik je napredak učinjen u CT tehnici posljednjih godina u implementaciji brojnih tehnika za naknadnu obradu podataka dobivenih snimanjem (*postprocessing*) koje omogućuju izradu sve boljih rekonstrukcija.[1,2,4]

* **Djelatnost za radiologiju i ultrazvuk, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec** (mr. sc. Zlatko Pavčec, dr. med.; Ivan Žokalj, dr. med.; Andrej Pal, dr. med.; Hussein Saghir, dr. med.; David Ozretić, dr. med.; Branko Latin, dr. med.; Željka Perhoć, dr. med.), **Department of radiology, Medical University of South Carolina, Charleston, Južna Karolina, Sjedinjene Američke Države** (mr. sc. Zoran Rumboldt, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Miljenko Marotti, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Žokalj, Djelatnost za radiologiju i ultrazvuk, Županijska bolnica Čakovec, Ivana Gorana Kovačića 1e, 40 000 Čakovec

Primljeno 4. studenoga 2003., prihvaćeno 29. prosinca 2004.

Za kvalitetno prikazivanje bilo koje patologije spiralnim CT-om od presudne su važnosti i protokoli po kojima se izvodi snimanje. Protokoli sadržavaju podatke o kolimaciji snopa rendgenskih zraka, rekonstrukcijskom intervalu, brzini pomaka stola, *pitchu*. *Pitch* je izraz u spiralnoj CT tehnologiji koji označava bezjediničnu vrijednost koja se može definirati kao odnos između umnoška brzine pomaka stola na kojem leži pacijent i trajanja jednog perioda rotacije rendgenske cijevi od 360 stupnjeva, i širine kolimiranog snopa rendgenskih zraka. Jednostavnije se *pitch* može definirati kao broj širina kolimiranog snopa x-zraka prijeđenih tijekom jedne rotacije rendgenske cijevi u kućištu.[1]

Zaseban dio protokola snimanja kod primjene kontrastnog sredstva putem injektora (automatske štrcaljke) su podaci o dozi kontrasta, brzini protoka kontrastnog sredstva te o trajanju perioda između početka aplikacije kontrastnog sredstva i početka skeniranja (*scan delay*).[1,2,4–7]

Relativna jednostavnost i brzina izvedbe CTA doveli su do njezine sve šire primjene u dijagnosticiranju akutne vaskularne patologije, kao što je subarahnoidalno krvarenje uzrokovano rupturom intrakranijalne aneurizme, ishemijski cerebrovaskularni inzult, traumatske ozljede aorte i njezinih ogranaka, plućne embolije, disekcije većih krvnih žila, aneurizmi aorte i njezinih ogranaka, plućne embolije.[8–23]

Intenzivno se ispituje mogu li CTA (osobito CTA izvođena na višeslojnom CT uređaju, MSCTA) i druge neinvazivne dijagnostičke metode u vaskularnoj radiologiji potpuno zamijeniti DSA, osobito u slučajevima kada se ne planira operativni tretman dijagnosticirane patologije ili zahvat intervencijskog radiologa.

Osjetljivost i specifičnost CTA dosegla je zadovoljavajuću razinu već na jednoslojnim spiralnim CT uređajima u otkrivanju arterijskih aneurizma u području intrakranijalne cirkulacije, osjetljivost 83–100%, a specifičnost 89%–100%. U oslikavanju stenoze karotidnih arterija dosegnuta je osjetljivost 90% i specifičnost 80–95%, u anatomskim regijama u kojima nema artefakata koji se javljaju zbog disanja pacijenta tijekom snimanja.[8,11,12,17] Osjetljivost CTA izvedene na jednoslojnome spiralnom CT uređaju kod akutne traumatske ozljede torakalne aorte dosegnula je 96,2%, a specifičnost 99,8% u hemodinamski stabilnih bolesnika te kod plućne embolije osjetljivost 74,1% i specifičnost 89,5%.[16,21]

CTA daje dobre mogućnosti mjerenja anatomskih struktura zahvaljujući volumetrijskoj akviziciji podataka te se sve češće izvodi u preoperativnoj evaluaciji pacijenata s vaskularnom patologijom i kod planiranja zahvata iz područja intervencijske radiologije.[8,9,22–24]

Donedavno, DSA se navodila kao zlatni standard u vaskularnoj radiologiji, dok su neinvazivne angiografske metode, CTA i MRA (*magnetic resonance angiography*), smatrane korisnom alternativom, ali ne i metodama koje mogu potpuno zamijeniti DSA.[25]

Ubrzani razvitak CT tehnologije posljednjih godina, osobito novijih tipova multi-slice (višeslojnih) CT uređaja, učvrstio je položaj CTA kao metode izbora u brojnim područjima vaskularne radiologije. Kvalitetom slike i *postprocessing* obradom postignuta je veća podudarnost s intraoperativnim i patohistološkim nalazima, u usporedbi s CTA izvedenom na starijim tipovima (jednoslojnih) spiralnih CT uređaja.[11,25]

Jedina invazivna angiografska metoda koja se može usporediti s neinvazivnim angiografskim metodama temeljenim na volumnoj akviziciji podataka je trodimenzionalna digitalna suptrakcijska angiografija (3D DSA). Podaci dobiveni s 3D DSA također omogućuju izradbu vrlo kvalitetnih trodimenzionalnih rekonstrukcija, prikaz u svim ravninama bez ponovnog snimanja te stereoskopski endoluminalni prikaz. 3D DSA je širu primjenu našla u intervencijskoj neuroradiologiji. Glavni nedostatak ove metode je intraarterijska kateterizacija bolesnika.[26]

Kao važne prednosti CTA možemo navesti: volumetrijsku akviziciju podataka, brzinu akvizicije podataka, sposobnost prikaza stijenke krvne žile i njezina lumena uz istodobni prikaz perivaskularnih struktura, minimalnu ovisnost o brzini protoka krvi te visoku prostornu rezoluciju u novijih CT uređaja.[2,4,25]

Bitni nedostaci CTA spram MRA i doplerskog ultrazvuka: obvezatna primjena većih količina (često više od 100 ml) potencijalno toksičnih jodnih kontrastnih sredstava, doza ionizirajućeg zračenja koju primi pacijent te činjenica da opsežne, uznapredovale kalcifikacije u stijenci krvnih žila (česte u pacijenata s dijabetes melitusom) mogu onemogućiti dobivanje kvalitetnog prikaza lumena krvne žile.[27]

Tehnika izvedbe spiralne CTA. Prilikom izvođenja CTA jedan od ključnih uvjeta za uspješno izvođenje pretrage je već spomenuto snimanje određenog područja tijekom perioda najintenzivnije opacifikacije krvnih žila kontrastnim sredstvom.[4] Da bi se to postiglo, potrebno je poznavati kliničke podatke o pacijentu, znati što želimo postići pretragom, poznavati mogućnosti uređaja na kojemu se pretraga izvodi i raspoloživ *software* u CT uređaju i eventualno dodatnoj radnoj stanici te dosege i ograničenja metode.

Najvažniji čimbenik za korektnu izvedbu CTA je trajanje razdoblja između početka ubrizgavanja kontrastnog sredstva i početka snimanja (*scan delay time*). Trajanje *scan delay* perioda može se odrediti na nekoliko načina.

Može se uzeti standardni *scan delay time* koji se pokazao optimalnim u većem broja studija o određenom području (npr. 20 s za CT plućnu angiografiju kod plućne embolije). Navedena vrijednost može se skratiti ili produžiti za period do 5 s ovisno o stanju bolesnika. Pogodna je metoda za svakodnevni rad, ali ne uzima dovoljno u obzir posebnosti svakog bolesnika.

Druga metoda je preliminarni test bolus (*bolus timing*). Zasniva se na ubrizgavanju manje količine kontrastnog sredstva (20–30 ml) uz ponavljano kontinuirano snimanje tijekom nekoliko sekundi na unaprijed zadanom sloju (područje interesa). Kao *scan delay* određuje se period od početka aplikacije kontrasta do trenutka najjače opacifikacije lumena krvne žile kontrastnim sredstvom. Pojedini autori navode da tako određen *scan delay* period treba produžiti još 2–3 sekunde. Dobra je strana ove metode što uzima u obzir posebnosti svakog bolesnika, ne zahtijeva dodatni *software*, ali zahtijeva dosta vremena.

Treća metoda je automatizirana verzija preliminarnog test-bolusa. Zasniva se na snimanju u unaprijed određenom sloju u području interesa pri nižim vrijednostima mA nakon aplikacije kontrastnog sredstva (*bolus tracking*). Snimanje počinje u trenutku najjače opacifikacije lumena krvne žile kontrastnim sredstvom ili kada opacifikacija lumena krvne žile u području interesa dosegne unaprijed određenu gustoću (denzitet). Ova metoda vodi računa o posebnostima svakog bolesnika, ne produžuje vrijeme trajanja pretrage, ali zahtijeva odgovarajući *software*.[20,27]

Kod aplikacije važno je obratiti pozornost i na stranu tijela na koju se postavlja iv. kanila. Na primjer, kod disekcije torakalne aorte kontrast se obvezatno aplicira kroz venski put postavljen desno da se izbjegnu perivenski artefakti koji se javljaju pri primjeni kontrasta lijevo otežavajući dobivanje jasnog prikaza polazišta supraaortalnih ogranaka. Ukupna količina primijenjenoga kontrastnog sredstva ovisi o tjelesnoj težini pacijenta, kliničkom statusu, kao i području interesa (obično 90–180 ml).

Kod CTA kontrastno sredstvo uvijek se aplicira s pomoću injektora (automatske štrcaljke) obično kroz intravenski put postavljen u kubitalnu venu, ponekad centralni venski put.

Brzina davanja kontrastnog sredstva (*flow rate*) obično iznosi 2,5–5,0 ml u sekundi. Neposredno nakon aplikacije kontrasta može se aplicirati fiziološka otopina (*saline flush*), obično u količini 50–60 ml, koja ispire vene i potiskuje kontrastno sredstvo. Bolusom fiziološke otopine smanjuju se artefakti zbog koncentracije kontrastnog sredstva (kod primjene kontrastnog sredstva viših koncentracija), produžuje se *plateau* faza više koncentracije kontrastnog sredstva u krvnim žilama te se tako smanjuje potrebna doza kontrastnog sredstva i postiže bolja iskorištenost injiciranog kontrasta. Za aplikaciju bolusa fiziološke otopine potreban je posebno oblikovan injektor s dvije glave, jednom punjenom kontrastnim sredstvom, i drugom ispunjenom fiziološkom otopinom.

Kod bolesnika s jasnim znakovima i simptomima vaskularne patologije primjenjuju se protokoli kod kojih je naglasak na što ranijem početku snimanja radi izbjegavanja mogućih artefakata koji se javljaju kada kontrastno sredstvo već počne prelaziti u okolna tkiva. Preporučljivo je da rekonstrukcijski interval bude upola manji od širine kolimiranog snopa rendgenskih zraka. Kod stanjivanja slojeva povećamo *pitch*, ali vrijednost *pitcha* od 2 praktično je gornja granica. Tanki slojevi mogu poboljšati rezoluciju po z-osi, ali to dovodi do produženja vremena snimanja i mogućeg pregrijavanja rendgenske cijevi kod starijih tipova jednoslojnih spiralnih CT uređaja. Analiza dobivenih podataka započinje aksijalnim presjecima, a nakon toga prelazi se na izradbu rekonstrukcija koje mogu dati prepoznatljiviji prikaz patoloških promjena teže uočljivih na aksijalnim presjecima.

Modeli rekonstrukcija. Rabe se rekonstrukcije ili modeli poput MIP (*maximum intensity projection*) i SSD (*shaded surface display*) tehnike, multiplanarne rekonstrukcije te *volume rendering.*[27] MIP prikazuje *voxele* s najvećim denzitetom uzduž bilo koje osi. MIP-rekonstrukcije su dobre za evaluaciju stenoza i identifikaciju kalcificiranih plakova; pouzdanost ovog oblika rekonstrukcija ispitana je kod stenoza karotidnih arterija. Kosti i i cirkumferentne kalcifikacije u stijenci krvnih žila mogu uzrokovati teškoće u dobivanju kvalitetnog prikaza kod MIP-rekonstrukcija, zato je često potrebna prethodna obrada (*preprocessing*) podataka dobivenih skeniranjem da bi se eliminirale nepoželjne strukture na rekonstruiranoj slici koje mogu dovesti do pojave artefakta.[1,2,4,27]

SSD je oblik trodimenzionalne rekonstrukcije koji daje prikaz vanjskog izgleda promjena na žilama. Prag vrijednosti *voxela* koji će biti prikazani određuje radiolog.[1,2,27] To je osobito dobar oblik rekonstrukcija za prikaz aneurizma.[4,27]

Multiplanarne rekonstrukcije (MPR) pokazale su osobitu vrijednost kod promatranja odnosa krvnih žila i okolnih struktura.[1,2,27]

Tehnika *volume rendering* omogućuje brzo dobivanje trodimenzionalnih rekonstrukcija u kojima su pojedina tkiva, ovisno o denzitetu, prikazana u različitim bojama. Boju pojedinih tkiva i njezin intenzitet može mijenjati radiolog ovisno o *softwareu* za ovaj oblik rekonstrukcija instaliranom u radnoj stanici CT uređaja.[27]

Materijal i metode

U našoj ustanovi CTA se izvodi na jednoslojnome spiralnom CT uređaju (HiSpeed LXi, General Electrics Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, SAD) s maksimalnom brzinom rotacije rendgenske cijevi od 360 stupnjeva za 0,8 s te maksimalnom dužinom snimanog volumena (spirale) 120 cm. U svakodnevnom radu uobičajeno se koristimo dužinom snimanja od 40 cm.

Kontrastno sredstvo uvijek apliciramo intravenski putem injektora/automatske štrcaljke (Angiomat 3000 i Angiomat 6000, Liebel-Flarsheim Company, Cincinnati, Ohio, SAD). Rabimo neionska jodna urotropna vodotopljiva kontrastna sredstva s koncentracijom joda 240 do 370 mg I/ml, iopromid (Ultravist, Schering, Berlin, Njemačka), iodixanol (Visipaque, Nycomed Amersham Health, Oslo, Norveška), joversol (Optiray, Byk Gulden/Altana Pharma AG, Konstanz, Njemačka).

Kontrastna sredstva niže koncentracije rabimo kod sumnje na disekciju aorte i njezinih većih ogranaka ili trombozu krvnih žila zato što kod navedenih patoloških stanja primjena kontrastnog sredstva veće koncentracije može izazvanim artefaktima uzrokovati prikrivanje znakova patološke promjene.

Kontrastno sredstvo obično apliciramo u kubitalnu venu, a ponekad kroz centralni venski put. Protokoli snimanja koje primjenjujemo prilikom izvođenja CTA pojedinih regija navedeni su na tablicama 1, 2. i 3. Brojčane vrijednosti navedene u tablicama orijentacijske su vrijednosti koje je nužno prilagoditi svakom bolesniku ovisno o njegovoj tjelesnoj građi,

Tablica 1. *CTA protokoli za prikaz Willisova arterijskog kruga i vratnih arterija*
Table 1. *CTA protocols for circle of Willis and neck arteries*

CTA protokol CTA protocol	Willisov krug Circle of Willis	Vratne arterije Neck arteries
Kolimacija (mm) Collimation (mm)	1	2–3
Interval slike (mm) Image interval (mm)	0,5	1–1,5
Broj slojeva Number of slices	60–80	80–120
Pitch	1	1,5
Smjer snimanja Scan direction	Kaudokranijalni Caudocranial	Kaudokranijalni Caudocranial
Područje snimanja Volume of coverage	Gornji rub C1–vrh stražnjih klinoidnih nastavaka sfenoidne kosti Uper conture of C1 arch – the top of the posterior sphenoid clinoids	Jugulum – baza lubanje Jugulum – the skull base
Količina kontrasta (ml) Contrast media dose (ml)	100	100–120
Protok (ml/s) Injection rate (ml/s)	3,5–4,0	3,0–4,0
Odgoda snimanja (s) Scan delay (s)	15–20	10–15

Tablica 2. *CTA protokoli za prikaz torakalnog i abdominalnog segmenta aorte*
Table 2. *CTA protocols for thoracic and abdominal aorta*

CTA protokol CTA protocol	Torakalna aorta Thoracic aorta	Abdominalna aorta Abdominal aorta
Kolimacija (mm) Collimation (mm)	5	5–8
Rekonstrukcijski interval (mm) Reconstruction interval (mm)	2,5	2,5–4,0
Broj slojeva Number of slices	80–150	80–150
Pitch	1,5	1,5
Smjer snimanja Scan direction	Kraniokaudalno Craniocaudal	Kraniokaudalno Craniocaudal
Područje snimanja Volume of coverage	Gornja torakalna apertura – 2–3 cm ispod ošita The thoracic inlet – 2 –3 cm bellow the diaphragm	Ošit – ulaz u malu zdjelicu Diaphragm – the pelvic inlet
Količina kontrasta (ml) Contrast media dose (ml)	100–120	100–150
Protok (ml/s) Injection rate (ml/s)	3,0–4,0	3,0–4,0
Odgoda snimanja (s) Scan delay (s)	15–20	20–25

Tablica 3. *CTA protokoli za plućnu emboliju, bubrežne arterije i vene*
Table 3. *CTA protocols for pulmonary embolism, renal arteries and veins*

CTA protokol CTA protocol	Plućna embolija Pulmonary thromboembolism	Bubrežne arterije/vene Renal arteries/veins
Kolimacija (mm) Collimation (mm)	2–3	3–5
Rekonstrukcijski interval (mm) Reconstruction interval (mm)	1–1,5	1,5–2,5
Broj slojeva Number of slices	80–120	60–100
Pitch	1,5	1,5
Smjer snimanja Scan direction	Kraniokaudalno Craniocaudal	Arterije – kraniokaudalno Arteries – craniocaudal Vene – kaudokranijalno Veins – caudocranial
Područje snimanja Volume of coverage	Vrh luka aorte – ošit Top of the aortich arch – diaphragm	2 cm iznad bubrega – 2 cm ispod bubrega 2 cm up to the kidney 2 cm bellow the kidney
Količina kontrasta (ml) Contrast media dose (ml)	100–120	100–150
Protok (ml/s) Injection rate (ml/s)	3,0–3,5	3,5–4,0
Odgoda snimanja (s) Scan delay (s)	15–20	Arterije/arteries 15–20 Vene/veins 60–70

kliničkoj slici, anamnestičkim podacima i predmetu interesa liječnika koji upućuje bolesnika na pregled. Područje snimanja i detalje protokola davanja kontrastnog sredstva određuje radiolog. Područje snimanja navedeno u tablicama može se, ovisno o građi pacijenta te o kliničkom upitu, proširiti ili smanjiti. Tijekom snimanja po svim navedenim protokolima pacijent leži na leđima. Obradu i analizu podataka dobivenih snimanjem (*postprocessing*) izvodimo na dodatnoj radnoj stanici (u našoj ustanovi ADVANTAGE WORKSTATION 4.0). Obično se koristimo MIP, MPR, *volume rendering* i SSD-rekonstrukcijama. Nakon analize nalaza CTA kod pacijenata čije daljnje liječenje zahtijeva premještaj u kliničke bolničke ustanove teleradiološkim putem vrši se konzultacija s referalnim ustanovama koje djeluju u sklopu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Za teleradiološke konzultacije koristimo se sustavom ISSA 3.1.

Obrađivani su pacijenti hospitalizirani na odjelima Županijske bolnice Čakovec i ambulantni bolesnici uglavnom s područja Međimurske županije svih dobnih skupina. Indikacije za spiralnu CTA postavljali su dogovorno radiologi i kliničari drugih specijalnosti, na temelju kliničke slike, nalaza radioloških dijagnostičkih metoda te rezultata laboratorijskih pretraga (na primjer, nalaz subarahnoidalnog krvarenja na nativnim CT presjecima mozga kod pacijenata bez znakova traume, indikacija je za CTA Willisova arterijskog kruga koja se rutinski izvodi odmah nakon analize nativnih CT presjeka).

Rezultati

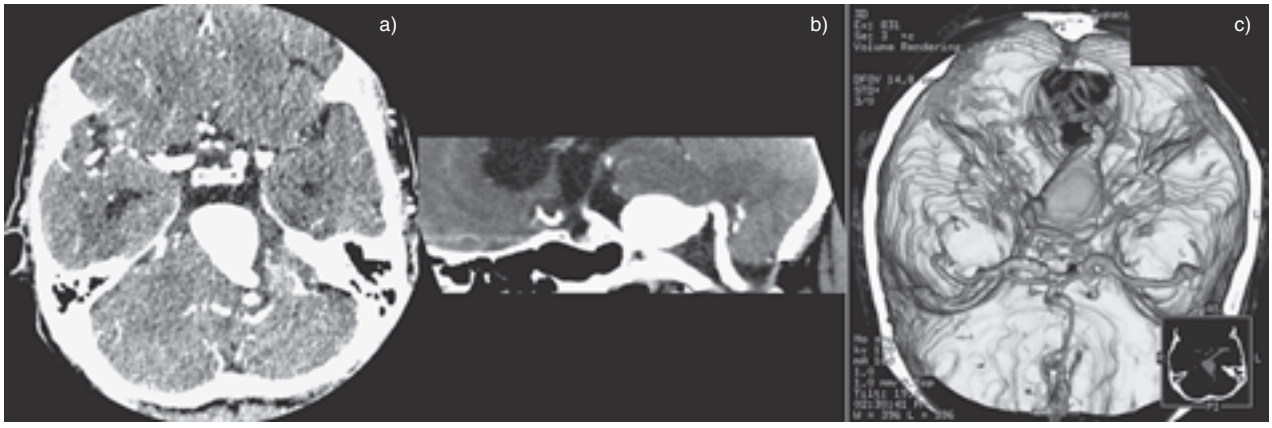
Spiralna CT angiografija uvedena je u rutinsku uporabu u Djelatnosti za radiologiju i ultrazvuk Županijske bolnice Čakovec u svibnju 2001. godine.

Tijekom dvogodišnjeg perioda (svibanj 2001. – svibanj 2003.) učinjena je spiralna CTA u 96 bolesnika.

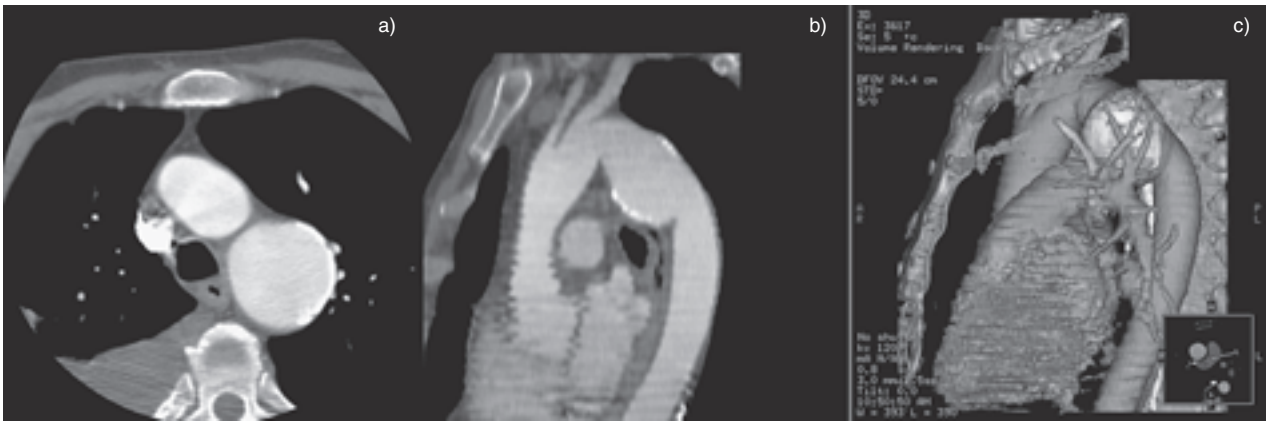
Izvršeno je 29 pregleda intrakranijske cirkulacije. U 11 bolesnika nije dijagnosticirano patoloških promjena, kod 2 bolesnika ustanovljen je samo spazam arterija Willisova kruga, a kod 4 bolesnika CTA intrakranijske cirkulacije upotrijebljena je kao pomoćna metoda tijekom postupka utvrđivanja moždane smrti. U ovih 17 bolesnika nije učinjena daljnja radiološka obrada. Aneurizme intrakranijskih arterija nađene su u 12 bolesnika (slika 1.). Od tih 12 bolesnika kod 5 bolesnica učinjena je daljnja obrada s DSA i MRA i nalaz operativno potvrđen, u 3 bolesnika nalaz je potvrđen s DSA i MRA, kod 3 bolesnika daljnja obrada nije učinjena zbog naglog pogoršanja kliničke slike, a za 1 bolesnika nakon premještaja u drugu ustanovu nije dobivena povratna obavijest o daljnjem tijeku liječenja.

CTA krvnih žila vrata učinjena je u 8 bolesnika, CT angiografijom potvrđen je nalaz aterosklerotskih promjena stijenki arterija nađenih doplerskim ultrazvučnim pregledom. CT aortografija učinjena je u 20 bolesnika. Kod 4 bolesnika CTA je učinjena radi prikaza torakalne aorte (slika 2.) Kod 2 bolesnika učinjene su postoperativne kontrole nakon zahvata učinjenog zbog aneurizme torakalnog segmenta aorte, kod 1 bolesnika potvrđen je nalaz aneurizme silaznog segmenta torakalne aorte nađene na sumacijskom rendgenogramu torakalnih organa, a u 1 bolesnika dijagnosticirana je aneurizma uzlaznog segmenta, što je poslije potvrđeno s DSA. U 16 pacijenata CT aortografija učinjena je zbog promjena abdominalnog segmenta aorte, aneurizma abdominalne aorte (slika 3.) dijagnosticirana je u 13 bolesnika, a u 3 bolesnika disekcija abdominalne aorte.

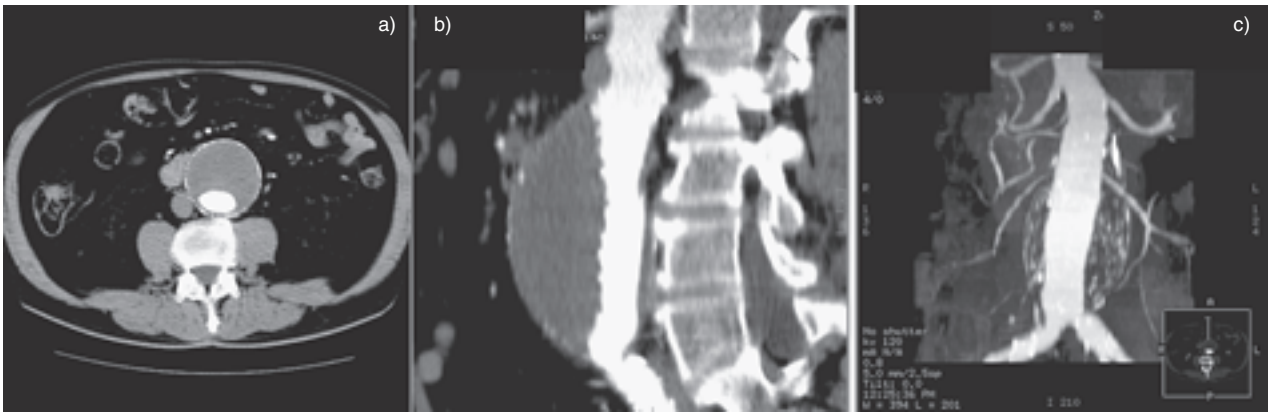
Patološke promjene abdominalnog segmenta aorte prethodno su utvrđene doplerskim ultrazvučnim pregledom i CTA je bila metoda za potvrdu nalaza. CTA plućne cirkulacije učinjena



Slika 1. *Gigantska fuziformna aneurizma arterije bazilaris: a) postkontrastni aksijalni presjek; b) sagitalna multiplanarna rekonstrukcija; c) volume rendering-rekonstrukcija*
Figure 1. *Giant fusiform basilar artery aneurysm: a) contrast-enhanced axial scan; b) sagital multiplanar reconstruction; c) volume rendering reconstruction*



Slika 2. *Aneurizma luka aorte. a) postkontrastni aksijalni presjek; b) kosa MPR-rekonstrukcija; c) VR-rekonstrukcija*
Figure 2. *Aortic arch aneurysm. a) contrast - enhanced axial scan; b) Oblique MPR reconstruction; c) VR reconstruction*



Slika 3. *Infrarenalna aneurizma abdominalne aorte: a) postkontrastni aksijalni presjek; b) sagitalna MPR-rekonstrukcija; c) koronalna HD MIP--rekonstrukcija*
Figure 3. *Infrarenal abdominal aorta aneurysm: a) contrast-enhanced axial scan; b) sagital MPR reconstruction, c) coronal HD MIP reconstruction*

je u 12 bolesnika na temelju klinički postavljene sumnje na plućnu emboliju, u 7 bolesnika je potvrđen klinički nalaz (u 1 bolesnika dijagnosticirana je i disekcija uzlaznog segmenta torakalne aorte), a u 5 bolesnika nije se našlo patoloških promjena u plućnom krvotoku.

Učinjeno je 27 CT pretraga bubrežnih krvnih žila, u pacijenata u kojih su promjene prethodno detektirane B-mod UZ pregledom i doplerskim ultrazvučnim pregledom. U 3 bolesnika ustanovljena je stenoza renalne arterije, u 1 bolesnika hipoplastičan bubreg, u 1 bolesnika perzistirajuća fetalna lobulacija i u 1 bolesnika atrofični bubreg. U 21 bolesnika CTA je učinjena zbog prethodno otkrivenog tumorskog procesa bubrega (u 1 bolesnika s angiomiolipomom učinjena je i klasična angiografija koja je potvrdila nalaz CTA). U svih bolesnika s tumorom bubrega nalaz CTA je operativno potvrđen.

Broj CTA po pojedinim anatomskim regijama uvjetovan je ustrojstvom i djelokrugom naše ustanove, opće bolnice županijske razine. Najčešće se izvodi CTA Willisova kruga, CTA bubrežne cirkulacije, zatim CT aortografija te potom CTA vratne cirkulacije. Rezultati CT aortografije i CTA vratnih krvnih žila mogu se u našoj ustanovi komparirati s DSA i doplerskim ultrazvukom, dok je CTA jedina metoda dostupna u našoj ustanovi za prikaz intrakranijske cirkulacije. Teleradiološka konzultacija najčešće se radi kod pacijenata čija problematika zahtijeva neurokirurško ili neuroradiološku intervenciju.

Uvođenje CT angiografije omogućilo je i promjenu dijagnostičkih algoritama u našoj ustanovi, kako kod bolesnika lošijeg kliničkog statusa u kojih postoji sumnje na akutnu vaskularnu patologiju tako i kod bolesnika naručenih na dijagnostičku obradu u našu ustanovu.

Kao primjere obrade bolesnika s akutnom vaskularnom patologijom predočujemo postupak obrade bolesnika sa sumnjom na netraumatski SAH, disekciju aorte, traumatsku ozljedu aorte, prijeteću rupturu aorte i plućnu emboliju.

U slučaju pacijenta s netraumatskim subarahnoidalnim krvarenjem odmah nakon analize nativnih CT presjeka te postavljene sumnje na rupturu aneurizme u području Wilisova arterijskog kruga izvodi se CT angiografija i odmah potom slijedi teleradiološka konzultacija s neurokirurzima u kliničkim bolnicama u Zagrebu te eventualni premještaj na daljnje liječenje u kliničku ustanovu.

Kod sumnje na disekciju aorte, traumatsku ozljedu aorte, prijeteću rupturu aneurizme aorte uočene drugim dijagnostičkim metodama, izvodi se CT aortografija te u slučaju pozitivnog nalaza slijedi konzultacija s vaskularnim kirurzima u klinikama Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U našoj ustanovi ne postoji djelatnost za nuklearnu medicinu tako da se u slučajevima sumnje na akutnu plućnu emboliju izvodi pulmonalna CT angiografija, unatoč poznatim ograničenjima te metode izvođene na jednoslojnom spiralnom CT uređaju (može se prikazati intraluminalni tromb samo do razine supsegmentalnih ogranaka) tako da se izbjegne potencijalno pogibeljan transport za bolesnika u druge bolnice samo radi dijagnostičkog postupka.

Kao primjer obrade bolesnika naručenog na obradu navodimo dijagnostički postupak u bolesnika kod kojih postoji sumnja na tumor bubrega. Ako je ultrazvučni nalaz pozitivan (nalaz B-mod ultrazvučnog pregleda i doplerskog ultrazvuka bubrega), u preoperativnoj obradi više rutinski ne radimo selektivnu katetersku intraarterijsku angiografiju bubrežnih arterija, već zahvaljujući dvofaznom protokolu za CT pregled bubrega dobivamo zaseban prikaz bubrežnih arterija i vena koji daje dovoljno kvalitetnih podataka urolozima za planiranje operacije.

Navedene promjene dijagnostičkih algoritama omogućile su bržu i bolju dijagnostiku navedenih patoloških entiteta od one koju smo imali u svojoj ustanovi do uvođenja spiralne CT angiografije u svibnju 2001.

Zaključak

Učestalost bolesti krvožilnog sustava i sve veći broj metoda njihova liječenja u akutnoj fazi povećavaju potrebu za bržim uvođenjem suvremenih neinvazivnih dijagnostičkih metoda za dijagnosticiranje bolesti krvožilnog sustava. CTA daje vrlo kvalitetne podatke za planiranje tretmana vaskularne patologije, što se potvrdilo u nekoliko većih studija,[18,22,24] te u postoperativnom praćenju pacijenata.[2,26]

Rutinska primjena CT angiografije, izvođene na jednoslojnom spiralnom CT uređaju, omogućila je promjenu dijagnostičkih algoritama u našoj ustanovi i ubrzavanje dijagnostičke procedure kod akutnih bolesti krvnožilnog sustava, kao što je navedeno na primjerima netraumatskoga subarahnoidalnog krvarenja, disekcije aorte i pulmonalne embolije.

Protokoli snimanja za izvođenje spiralne CT angiografije na jednoslojnome spiralnom CT uređaju koje smo prezentirali oblikovani su na temelju podataka dostupnih u recentnoj radiološkoj literaturi te na temelju vlastitog iskustva stečenog na prikazanim rezultatima.[7, 26]

Važnost pridržavanja navedenih standarda prilikom oblikovanja protokola snimanja istaknuta je činjenicom da u svijetu na razini nacionalnih radioloških udruga postoje dogovoreni standardni protokoli snimanja prilagođeni određenoj razini CT uređaja na kojem se CTA izvodi (jednoslojni, višeslojni).

Teleradiologija, po našim dosadašnjim iskustvima, naglašava ulogu radiologa i kliničara drugih specijalnosti u općim bolnicama, jer se na temelju podataka koje oni pružaju specijalistima u sveučilišnim klinikama vrši odabir pacijenata koji će biti prebačeni na daljnju obradu i/ili liječenje.

Uvođenjem CT angiografije dobili smo neinvazivnu radiološku metodu s pomoću koje se brzo i s relativno malo artefakata može dobiti kvalitetan prikaz krvožilnog sustava, bez poznatih rizika invazivne angiografske metode, ali i dalje uz prisutan rizik intravenske primjene veće količine kontrastnih sredstava, kao i primjene ionizirajućeg zračenja.

LITERATURA

1. *Napel SA*. Principles of spiral CT. U: Fishman EK, Jeffrey RB, ur. Spiral CT: Principles, Techniques and Clinical Applications. Raven Press, New York 1998;3–17.
2. *Bartolozzi C, Neri E, Caramella D*. CT in vascular pathologies. Eur Radiol 1999;8:679–84.
3. *Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P*. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. Radiology 1990;176:181–3.
4. *MacEneaney PM, Dachman AH*. CT angiography – review. Applied Radiol 2000;29:24–9.
5. *Kunst T, Berden P*. Computed tomographic angiography of body vasculature. Radiol Oncol 2000;34:137–43.
6. *Rankin SC*. CT angiography. Eur Radiol 1999;9:297–310.
7. *Silverman P*. Helical (Spiral) Computed Tomography. A practical approach to clinical protocols. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 1998.
8. *Velthius BK, Rinkel GJE, Ramos LMP i sur*. Subarachnoid haemorhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT Angiography. Radiology 1998;208:423–30.
9. *Velthuis BK, van Leeuven MS, Witkamp TD, Ramos LM, van der Sprenkel JW, Rinkel GJ*. Surgical anatomy of the cerebral arteries in patients with subarachnoid hemorrhage – comparison of computerized tomography angiography and digital subtraction angiography. Neurosurgery 2001;95: 206–12.
10. *Korogi Y, Takahashi M, Katada K i sur*. Intracranial aneurysms: detection with 3D CTA with volume rendering-comparison with conventional angiography and surgical findings. Radiology 1999;211:497–506.
11. *Villablanca JP, Jahan R, Hooshi P i sur*. Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography. Am J Neuroradiol 2002;23:1187–98.
12. *Velthuis BK, Rinkel GJE, Ramos LMP, Witkamp TD, van Leeuwen MS*. Perimesencephalic hemorrhage exclusion of vertebrobasilar aneurysms with CT angiography. Stroke 1999;30:1103–9.
13. *Liang EY, Chan M, Hsiang JH i sur*. Detection and assesment of intracranial aneurysms: value of CT angiography with shaded-surface display. Am J Radiol 1995;165: 1497–502.
14. *Lev Michael H, Farkas J, Rodriguez VR i sur*. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intrarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. J Comp Assist Tomogr 2001;25:520–8.
15. *Wintermark M, Wicky S, Schnyder P*. Imaging of acute traumatic injuries of the thoracic aorta. Eur Radiol 2002;12:431–42.
16. *Gavant ML, Menke PG, Fabian T, Flick PA, Graney MY, Gold RE*. Blunt traumatic aortic rupture: detection with helical CT of the chest. Radiology 1995;197:125–33.
17. *Lev MH, Romero JM, Goodman DNF i sur*. Total oclusion versus hairline residual lumen of the internal carotid arteries: accuracy of single section helical CT angiography. Am J Neurorad 2003;24:1123–9.
18. *Remy Jardin M, Remy J, Deschildre F i sur*. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT:comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. Radiology 1996;200:699–706.
19. *Farad A, Costello Ph*. CT of pulmonary thromboembolic disease. Appl Radiol 2001;30:22–6.
20. *Ravenel JG, McAdams HP, Goodman PC*. Computed tomography pulmonary angiography – diagnostic pitfalls and artifacts. Appl Radiol 2001;30: 35–42.
21. *Safriel Y, Zinn H*. CT pulmonary angiography in the detection of pulmonary emboli: a meta-analysis of sensitivies and specifities. Clin Imag 2002;26:101–5.
22. *Zeman RK, Silverman PM, Berman PM*. Abdominal aortic aneurysms: evaluation with variable-collimation helical CT and overlaping reconstruction. Radiology 1994;193:555–60.
23. *Van Hoe L, Baert L, Gryspeerdt S i sur*. Supra- and juxtarenal aneurysms of the abdominal aorta: preoperative assessment with thin-section spiral CT. Radiology 1996;198: 443–8.
24. *Tilich M, Hausegger KA, Tiesenhausen K, Taus J, Groell R, Szolar DH*. Helical CT angiography of stent-grafts in abdominal aortic aneurysms: morphologic changes and complications. Radiographics 1999;19:1573–83.
25. *Weinreb JC*. MRA, CTA Vie for Vascular Imaging Prominence. Conference Coverage of 24th Annual Course of the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance (SCBT/MR); March 20, 2001 Miami, Florida, USA. Focus session. web-stranica: http://www.medscape.com/viewarticle/420316.
26. *Abe T, Hirohata M, Tanaka N i sur*. Clinical Benefits of Rotational 3D Angiography in Endovascular Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysm. Am J Neuroradiol 2002;23:686–88.
27. *Napel SA*. Principles and techniques of 3D spiral CT angiography. U: Fishman EK, Jeffrey RB, ur. Spiral CT: Principles, Techniques and Clinical Applications. Raven Press, New York 1998;339–61.

Pregledi
Reviews

DISFUNKCIJA SAKROILIJAKALNOG ZGLOBA: KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I MANUALNA TERAPIJA

THE SACROILIAC JOINT DYSFUNCTION: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTICS AND MANUAL THERAPY

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Sakroilijakalni zglob; Zglobne bolesti – dijagnostika, terapija; Manipulacija, ortopedska

Sažetak. Disfunkcija sakroilijakalnog zgloba jedan je od dokazanih uzroka sakroilijakalnog sindroma. Riječ je o ograničenoj pokretljivosti sakruma nasuprot ilijumu tipa »reverzibilne blokade pokreta«. Glavna obilježja disfunkcije su: nedostatna zglobna igra (»joint play«), prenesena bol, uredan radiološki nalaz, uredni laboratorijski nalazi i nestanak kliničkih simptoma nakon deblokade zglobnih tijela. Bol se iz blokiranog zgloba može prenijeti u: križa, stražnjicu, kuk, preponu, bedro, list i donji dio trbuha. Raspršenost bolnih područja posljedica je složene i nestalne inervacije zglobne čahure. Blokirani položaj zglobnih tijela i protrahirana napetost zglobne čahure uzrokuju podražaj nociceptora kojima je čahura osigurana. Nocicepcijska aktivnost očituje se prenesenim bolima u inervacijskom području podraženih senzibilnih živaca. U članku je, osim kliničke slike, opisana dijagnostika i manualna terapija disfunkcije. Testovi federiranja s pomoću kojih se ispituje pasivna pokretljivost (»joint play«) imaju najveću vrijednost u dijagnostici disfunkcije. Manualna terapija (mobilizacija/manipulacija) indicirana je i učinkovita u bolesnika s disfunkcijom.

Descriptors: Sacroiliac joint; Joint diseases – diagnosis, therapy; Manipulation, orthopedic

Summary. Sacroiliac joint dysfunction is one of the proved causes of sacroiliac joint syndrome. We are talking about the restricted mobility of sacrum opposite to ilium the type of »reversible blockage of movement«. Main characteristics of dysfunction are as follows: restricted »joint play«, referred pain, normal radiological finding, normal lab results and disappearance of clinical symptoms after deblocking of articular bodies. Pain from a blocked joint can be referred to lower back, buttocks, hip, groin, thigh, calf and lower part of abdomen. Dispersion of painful regions is a consequence of a complex and variable innervation of articular capsule. Blocked position of articular bodies and protracted tension of articular capsule causes a stimulus of nociceptors by which a capsule is protected. Nociceptive activity is manifested with referred pains in innervational region of stimulated sensitive nerves. In the article, besides the clinical manifestations, there is described a diagnostics and manual therapy of dysfunction. Springing tests by means of which a passive mobility (»joint play«) is being tested, are most valuable in dysfunction diagnostics. Manual therapy (mobilization/manipulation) is indicated and efficacious with the patients suffering from dysfunction.

Liječ Vjesn 2005;127:30–35

Zahvaljujući dijagnostičkim i terapijskim tehnikama koje je razradila manualna medicina, otkrivena je disfunkcija sakroilijakalnog (SI) zgloba kao jedan od uzroka sakroilijakalnog sindroma (SIS).[1–9] Riječ je o ograničenoj pokretljivosti sakruma nasuprot ilijumu tipa »reverzibilne blokade pokreta«.[3,5,6,8] Disfunkcija se očituje nespecifičnom i nestalnom kliničkom slikom. Glavna obilježja disfunkcije jesu: ograničena zglobna igra (»joint play«), prenesena bol, uredan radiološki nalaz, uredni laboratorijski nalazi i nestanak kliničkih simptoma nakon deblokade zglobnih tijela. Bol se iz blokiranog zgloba može prenijeti u: križa[1,2,10–16] stražnjicu,[1,2,13,14] preponu,[1,17,18] kuk,[19] bedro,[1,19,20–23] list[1,15,24] i donji dio trbuha.[2,25–27] Lokalizacija prenesene boli može zavarati da je riječ o bolestima lumbosakralne kralježnice, kuka, zdjelice ili trbuha. Promatrati SI zglobove samo s aspekta degenerativnih promjena, ozljede, upale i destruirajućih procesa kako je to ustaljeno, nedostatno je. Uredan radiološki nalaz ne isključuje disfunkciju kao izvorište boli. Premda je disfunkcija SI zgloba potencijalno izvorište boli u križima, u diferencijalnoj dijagnozi križobolje ta se činjenica najčešće zanemaruje.[3,4,11,16,28–31] Razlog tomu je nepoznavanje disfunkcije kao zasebnog kliničkog entiteta, a s druge strane problem je i dijagnostičke naravi budući da još uvijek mali broj liječnika prakticira metode manualne medicine. Cilj je ovoga članka upoznati širi krug liječnika s kliničkom slikom, dijagnostikom i manualnom terapijom disfunkcije.

Etiopatogeneza i klinička slika

Uzroci disfunkcije su različiti endogeni i egzogeni čimbenici.[6,8,29,32–35] Disfunkcija može biti unilateralna ili bilateralna, akutna ili kronična. Prema nekim autorima »reverzibilna blokada pokreta« posljedica je uklještenja meniskoidnih tvorba unutar zglobnog prostora.[5,8,36–40] Akutno uklještenje može nastati pri padu na stražnjicu[3,7] ili tijekom dizanja tereta.[5,6,41] Iznenadna kontrakcija mišiča (pad, nekoordinirani pokreti, ozljede) koji su anatomski bliski SI zglobovima i njihovim svezama može blokirati zglobna tijela.[4,30,42–45] Kronično opterećenje SI zglobova tijekom obavljanja određenih poslova (zakretanje tijela, dizanje tereta, često sagibanje) s vremenom može prouzročiti disfunkciju.[6,27] Često zakretanje zdjelice kod nekih sportskih aktivnosti jedan je od uzroka disfunkcije (golf, tenis, kuglanje, umjetničko klizanje).[7] Zbog preopterećenja zdjeličnih spojeva disfunkcija je česta u žena tijekom trudnoće ili nakon poroda.[3,5,6,9] Kronično asimetrično opterećenje pogoduje nastanku disfunkcije (nejednake noge, skolioza, simetrične deformacije stopala, torzija zdjelice).[5,6,46] Zbog povećanoga statičkog opterećenja disfunkcija je česta u osoba s horizontalnim po-

* **Privatna liječnička ordinacija** (Vjekoslav Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10000 Zagreb

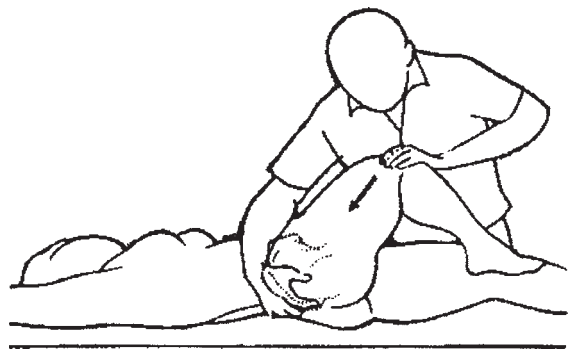
Primljeno 18. ožujka 2004., prihvaćeno 24. rujna 2004.

ložajem sakruma.[5,6] Disfunkcija može nastati i refleksnim putem. Jaki bolni podražaji iz susjednih zdjeličnih i vertebralnih struktura mogu prouzročiti disfunkciju putem refleksnog živčanog luka (tumori, upalne bolesti, diskoradikularni konflikt).[47] Prenesena bol glavni je klinički simptom disfunkcije.[8,29,40,48–55] Blokirani položaj zglobnih tijela i nefiziološka napetost zglobne čahure uzrokuju podražaj nociceptora (receptori za bol) kojima je čahura osigurana. Tipično je da se bol osjeća tijekom statičko-dinamičkog opterećenja SI zgloba kada dolazi do prekoračenja praga podražaja (hod, stajanje, sjedenje, ležanje na bolesnom boku, upravljanje motornim vozilom), a smanjuje ili nestaje tijekom mirovanja. Bol se može prenijeti u: križa, stražnjicu, područje velikog trohantera, preponu, prednji dio bedra, stražnji dio bedra, list, stopalo i donji dio trbuha. Raspršenost bolnih područja posljedica je plurisegmentne i nestalne inervacije zglobne čahure.[10,48–53] Disfunkcija je često popraćena refleksnim bolnim spazmom mišića koji su anatomski bliski SI zglobovima.[30,42–45] Refleksni bolni spazam m. iliacusa očituje se bolima u donjem dijelu trbuha.[3,5,29] Miogena bol može zavarati da je riječ o visceralnoj bolesti (apendicitis, adneksitis). Refleksni spazam m. piriformisa, zbog kompresije ishijadičkog živca s kojim je u bliskim anatomskim odnosima, može prouzročiti ishialgiju i druge simptome kompresivnog sindroma.[56]

Dijagnostika

Dijagnoza disfunkcije postavlja se na temelju: anamneze, kliničke slike, urednoga radiološkog nalaza (AP slike; rendgenogram po Barshoniju),[11] urednih laboratorijskih nalaza i kliničkog pregleda. Zglobna se tijela mogu blokirati u različitim položajima. Stoga se inspekcijom mogu naći različite asimetrije analognih točaka zdjelice (prednje i stražnje ilijačne spine, kriste ilijake). Tehnikama palpacije »prepoznaju« se refleksne bolne točke i mišićni spazam.[5] Bolne točke mogu se naći iznad vrha sakruma,[5] iznad i nešto medijalnije od spine ilijake posterior superior i na simfizi na mjestu hvatišta aduktora bedra.[5,6] Refleksni mišićni spazam može se naći u: m. gluteus maximus, m. gluteus minimus, m. longissimus lumborum, m. quadratus lumborum, m. adductor longus, m. iliopsoas i m. piriformis.[3,5,6,43–45] U dijagnostičkom postupku najvažniji su testovi pokretljivosti. Budući da su aktivni pokreti u SI zglobovima neizvodivi, kliničkim se pregledom mogu ispitati samo pasivni pokreti. U SI zglobovima izvode se dvije vrste pokreta: nutacija i translacija.[43–45,57–63] Nutacija obuhvaća male rotatorne pokrete sakruma oko frontalne osi zgloba, a translacija klizne pokrete u smjeru sagitalne osi. Ventralna nutacija sakruma, koja nastaje pod djelovanjem težine tijela, istodobno inducira kontranutaciju ilijuma, tj. relativni pomak ilijuma u dorzalnom smjeru. Opisani su brojni indirektni testovi pokretljivosti.[2,5–7,11,14,15,29,41,49,64,65] Indirektni testovi temelje se na pokretima spine ilijake posterior superior tijekom inklinacije trupa u stojećem i sjedećem položaju ispitanika i tijekom fleksije bedra koju ispitanik izvodi u stojećem položaju (Gilletov test). »Prednjačenje« spine na strani ispitivanog zgloba u ventralnom smjeru u odnosu na nasuprotnu spinu tijekom inklinacije trupa i izostanak pokreta spine u kaudalnom smjeru tijekom Gilletovog testa, indirektni su pokazatelji ograničene pokretljivosti.[5,6,29,60] Tehnika ispitivanja zglobne igre opisana u manualnoj i osteopatskoj medicini najpouzdanija je u dijagnostici disfunkcije.[5–8] Pasivna pokretljivost ispituje se izravnim pokretanjem jednog od zglobnih tijela, dok je drugo fiksirano manualno ili položajem ispitanika (testovi federiranja ili springing testovi). Testovi federiranja baziraju se na činjenici da se u normalno pokretnim SI zglobovima pokret može povećati s granice pasivne pokretljivosti po tipu federiranja. Nedostatno federiranje klinički je dokaz zglobne disfunkcije.[5,8] U blokiranom zglobu granica pasivne pokretljivosti doseže se ranije u odnosu na zdravi zglob. Glede tehničke izvedbe testova federiranja bitno je da ispitivač, nakon što dosegne granicu pasivne pokretljivosti, zadrži dosegnuti zglobni nateg. Rezultati testiranja valjani su samo ako se dodatni elastični zglobni hod ispituje iz stanja zglobnoga natega. Pokretljivost se ocjenjuje na temelju palpacije i inspekcije. Palpatorna osjetljivost, koja je bitna u evaluaciji kvalitete i kvantitete pasivnih pokreta, stječe se kontinuiranim uvježbavanjem tehnike na ispitanicima različitih dobnih skupina. U literaturi dominiraju testovi federiranja ilijuma budući da je tehnički, obzirom na anatomsku građu SI zgloba, lakše izvesti federiranje ilijuma negoli sakruma. Pokreti ilijuma od početnog položaja do granice pasivne pokretljivosti mogu biti: normalni, smanjeni, povećani, blokirani ili uopće nema pokreta. Uvježbanom se palpacijom bez poteškoća može ocijeniti pokretljivost ilijuma koja je, zbog male pokretljivosti ilijuma, zapravo sukladna kvaliteti otpora koji se palpira tijekom pregleda: normalan otpor = normalna pokretljivost, smanjen otpor = povećana pokretljivost, povećan otpor = ograničena pokretljivost. Hipermobilni pokreti mogu se vrlo dobro palpirati i uočiti. Premda se u artrotski promijenjenim zglobovima palpira povećan otpor, može se izvesti pomak ilijuma i dodatno federiranje. U nepokretnim zglobovima palpira se ekstremni otpor i uopće se ne može izvesti pomak ilijuma ni federiranje.

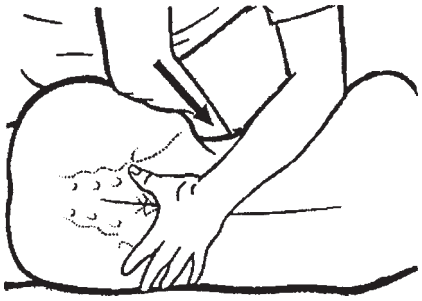
Test federiranja ilijuma u položaju na leđima (slika 1). Bolesnik leži na leđima. Ispitivač stoji nasuprot SI zglobu koji ispituje. Prste jedne ruke postavi na gornji dio zgloba uz spinu ilijaku posterior superior da može palpirati pokrete ilijuma. Drugom rukom obuhvati koljeno noge savinute u kuku pod kutom od oko 70° koju potom aducira dok ne osjeti da se zdjelica počela odizati od podloge. U tom je trenutku dosegnut zglobni nateg. Ritmičkim potiskivanjem koljena u smjeru uzdužne osi aducirane natkoljenice ispitivač izvodi federiranje ilijuma. Drugom rukom palpira elastični hod spine nasuprot bazi sakruma u dorzalnom smjeru. Nedostatno federiranje ilijuma upućuje na blokadu zgtobnih tijela.



Slika 1. *Test federiranja ilijuma u položaju na leđima (Lewit 1997.)*
Figure 1. *Ilium springing test in a supine position (Lewit 1997)*

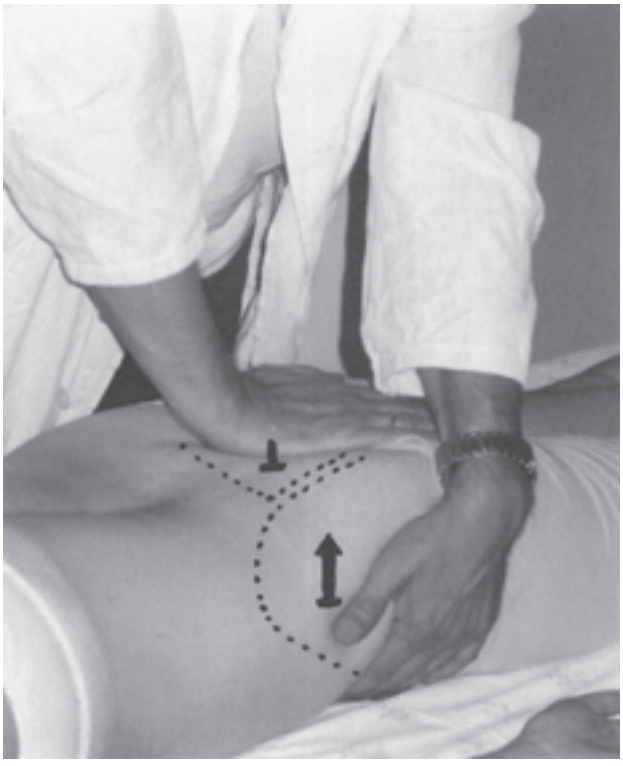
Test federiranja ilijuma u položaju na boku (slika 2). Bolesnik leži na boku licem okrenutim prema ispitivaču. Donja je noga ispružena, a gornja semiflektirana u koljenu i kuku i s koljenom poduprta na stolu radi fiksacije zdjelice. Tehnički je važno da se tijekom pregleda ne pokreće, tj. ne rotira zdjelica oko uzdužne osi. Laktom jedne ruke ispitivač fiksira trup bolesnika. Drugi lakat i podlakticu postavi na kristu ilijaku u blizini spine ilijake posterior superior tako da je podlaktica usmjerena koso prema ventro-medijalno i kranijalno. Iz tog položaja pojača pritisak na kristu ilijaku u ventro-kranijalnom smjeru do zglobnog natega. Nakon dosegnutog natega ispituje federiranje ilijuma u istom smjeru. Palcem ruke koja fiksira

trup palpira elastični hod spine/ilijuma. U blokiranom zglobu nedostaje federiranje ilijuma i ispitivač osjeća kruti otpor.



Slika 2. *Test federiranja ilijuma u položaju na boku (Lewit 1997.)*
Figure 2. *Ilium springing test in a side position (Lewit 1997)*

Test federiranja ilijuma u položaju na trbuhu (slika 3). Bolesnik leži potrbuške. Ispitivač stoji nasuprot SI zglobu koji ispituje. Korijen dlana jedne ruke postavi na gornji dio sakruma. Izvrši lagani pritisak na sakrum u ventralnom smjeru i zadrži dosegnuti položaj. Nakon manualne fiksacije sakruma obuhvati drugom rukom prednji dio ilijuma. Dostatnom snagom, koja ovisi o otporu koji pružaju zglobne strukture, pomiče ilijum u dorzalnom smjeru do zglobnog natega (nateg = granica pasivne pokretljivosti). Pokreti ilijuma od početnog položaja do granice pasivne pokretljivosti mogu biti: normalni, ograničeni, povećani, blokirani (disfunkcija) ili uopće nema pokreta. Jaka popratna bol upućuje na: upalu, ozljedu ili destruktivne bolesti! Nedostatno federiranje ilijuma u dorzalnom smjeru upućuje na disfunkciju. U bolesnika s disfunkcijom testiranje pokreta najčešće ne uzrokuje bol (zglob anatomske građe zgloba, ispitivač ne može postići dostatnu silu natega zglobne čahure koja bi podražila nociceptore; tek je sila natega zglobne čahure koja nastaje pri statičko- dinamičkom opterećenju blokiranog zgloba dostatna za prekoračenje praga podražaja!).



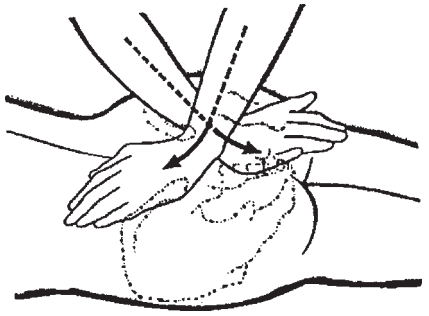
Slika 3. *Test federiranja ilijuma u položaju na trbuhu*
Figure 3. *Ilium springing test in a prone position*

Manualna terapija

Specifična mobilizacija koja podrazumijeva terapijske pokrete tipa federiranja u smjerovima zglobne igre terapija je prvog izbora.[5,6,8] Mobilizirajući pokreti zapravo odgovaraju pokretima kojima se ispituje zglobna igra (specifična mobilizacija = opetovano testiranje zglobne igre). Nakon dosegnute »barijere« zglob se mobilizira u blokiranom smjeru. U aktivnoj fazi mobilizacije pokret se poveća pojačanjem pritiska na zglobno tijelo, a popuštanjem pritiska u pasivnoj fazi postiže se povratno federiranje. Povratno federiranje obvezatno je u postupku specifične mobilizacije. Opisani se postupak ponavlja ritmično 10–15 puta. Pokretljivost se može poboljšati i na indirektan način, tj. mobilizacijom zglobnih tijela u slobodnim smjerovima. Ako mobilizicijom nije uspostavljena normalna pokretljivost, primjenjuje se manipulacija. Munjevitim pokretom male snage i male amplitude postiže se promptna deblokada zglobnih tijela. Ovisno o položaju blokiranih zglobnih tijela opisane su brojne manipulacijske tehnike.[5,7,9,66,67]

Mobilizacija u položaju na boku (slika 2). Mobilizirajući pokreti odgovaraju pokretima kojima se ispituje federiranje. Nakon što dosegne »barijeru« terapeut pojača pritisak na kristu ilijaku u ventro-medijalnom i kranijalnom smjeru i time izvrši federirajući pomak ilijuma nasuprot sakrumu. Potom malo popusti dosegnuti pomak ilijuma radi povratnog federiranja. Postupak se ponavlja ritmično 10–15 puta.

Mobilizacija prema Stoddardu (slika 4). Na slici 4. prikazana je mobilizacija lijevoga SI zgloba. Bolesnik leži potrbuške.



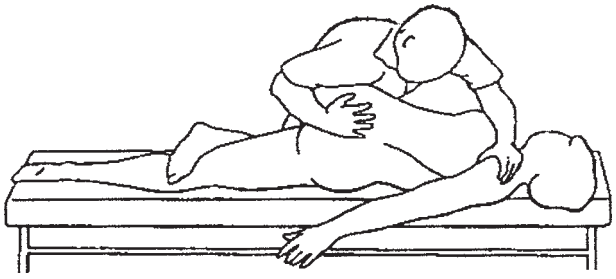
Slika 4. *Mobilizacija prema Stoddardu (Lewit 1997.)*
Figure 4. *Mobilization according to Stoddard (Lewit 1997)*

Terapeut stoji s desne strane stola, tj. nasuprot blokiranom zglobu. Ruke koje su potpuno ispružene u laktovima prekriži i uspostavi kontakt ulnarnom stranom dlanova sa spinom ilijakom posterior superior i s vrhom sakruma. Potom pojača pritisak na mjestima kontakta snagom potiska iz ramenih zglobova. Razmicanjem ilijuma i sakruma u suprotnim smjerovima, tj. ilijuma u ventralnom, a baze sakruma u dorzalnom smjeru, terapeut doseže zglobni nateg. Povećanjem pritiska na mjestima kontakta u smjerovima uzdužnih osi ukriženih ruku postiže federirajući pomak zglobnih tijela u suprotnim smjerovima. Potom malo popusti pritisak na mjestima kontakta radi povratnog federiranja. Opisani postupak ponavlja se 10–15 puta.

Mobilizacija u položaju na trbuhu (slika 3). Položaj bolesnika i ispitivača odgovara položaju u kojem se ispituje federiranje. Nakon što dosegne »barijeru« terapeut izvrši federirajući pomak ilijuma u dorzalnom smjeru: drugom rukom, sinkro-

nizirano s federirajućim pomakom ilijuma, izvrši i federirajući pomak baze sakruma u ventralnom smjeru tako što pojača pritisak na mjestu kontakta sa sakrumom. Potom malo popusti dosegnuti pomak ilijuma i sakruma u suprotnim smjerovima radi povratnog federiranja. Postupak se ponavlja ritmično 10–15 puta. Sinkroniziranom mobilizacijom sakruma i ilijuma u suprotnim smjerovima, osim »razmekšavanja« zglobnih tijela u smjerovima nutacije i translacije, postiže se i distrakcija zglobne čahure u smjeru sagitalne osi.

Manipulacija prema Kubisu (slika 5). Zahvat prema Kubisu primjenjuje se kad je sakrum blokiran u prednjem položaju tj. u položaju ventralne nutacije, što je jedan od najčešćih položaja blokiranih zglobnih tijela. Na slici 5. ilustrirana je manipulacija donjoležećeg (desnog) SI zgloba. Bolesnik leži na bolesnome boku licem okrenutim prema terapeutu. Donja je noga ispružena, a gornja semiflektirana u koljenu i kuku i stopalom zakvačena ispod poplitealne jame. Bolesnik zarotira gornji dio tijela do LS prijelaza. Palpacijom spinoznih nastavaka terapeut prepoznaje trenutak kad je rotacija dosegnula spinozni nastavak kralješka L5. Pritiskom na bolesnikovo rame zadrži dosegnutu rotaciju trupa. U tom su položaju »zatvoreni« tj. zaštićeni od manipulacijskog impulsa svi segmenti iznad segmenta L5S1. Bolesnik gleda u smjeru rotacije i time olakšava fiksaciju trupa. Vlastitim koljenom terapeut lagano pritisne na savinuto bolesnikovo koljeno radi fiksacije zdjelice. Ulnarnu stranu dlana slobodne ruke položi na vrh sakruma, tj. distalno od S3. Nagne se preko tijela bolesnika radi što boljeg kontakta i pojača pritisak na sakrum. Nakon dosegnutog natega naglim potiskom vrha sakruma u ventro-kranijalnom smjeru, tj. u smjeru produžetka uzdužne osi podlaktice izvrši pomak baze sakruma u dorzalnom smjeru. Uspješan zahvat često je popraćen zvučnim klikom.[1,5]



Slika 5. *Manipulacija prema Kubisu (Lewit 1997.)*
Figure 5. *Manipulation according to Kubis (Lewit 1997)*

Rasprava i zaključci

Anamnestički podaci (radno mjesto, ozljeda, trudnoća, sportske aktivnosti) i lokalizacija boli mogu upućivati na SI disfunkciju, ali nisu dostatni za korektnu dijagnozu.[4,12,14,16,17,24,25,42,68] Vrijednost i pouzdanost brojnih konvencionalnih testova za SI zglobove je mala.[14,64,68–71] Riječ je o dvije skupine testova: testovi provokacije boli i testovi pokretljivosti.[2,5–7,11,14,15,29,41,49,64,65] Glavni nedostatak ustaljenih testova očituje se u tome što se prisutnost ili odsutnost patoloških promjena ispituje na indirektan način, a ne izravnim pokretanjem zglobnih tijela. Stoga pojava boli u području SI zgloba tijekom izvedbe indirektnih provokacijskih testova nije siguran znak afekcije, niti je pak izostanak boli siguran znak odsutnosti patološkog procesa.[11] Dreyfuss i sur. našli su pozitivne indirektne testove pokretljivosti u 20% zdravih ispitanika.[64] lstodobno više pozitivnih indirektnih testova ne znači sigurnu dijagnozu disfunkcije. U jednoj studiji u koju su bili uvršteni samo ispitanici sa sigurnom dijagnozom SIS-a, dijagnoza je potvrđena intraartikularnom injekcijom lokalnog anestetika u zglob pod fluoroskopskim nadzorom postupka,[4,17,25, 26,31,72–76] dvanaest odabranih kliničkih testova za SI zglobove nije potvrdilo prethodnu sigurnu dijagnozu SIS-a.[25] Budući da se simptomi disfunkcije i organskih bolesti preklapaju, u bolesnika s nejasnom etiologijom boli ciljanim pretragama treba isključiti organske bolesti (SE, imunološke pretrage, tipizacija HLA, radiološke pretrage).[1,77–88] Testovi federiranja imaju najveću vrijednost i pouzdanost u dijagnostici disfunkcije.[3,5,6] Glavna prednost testova federiranja u odnosu na indirektne testove očituje se u tome što se zglobna pokretljivost i reakcija zgloba na pokrete ispituju na izravan način. Prema našim iskustvima najpouzdaniji je test federiranja ilijuma u položaju na trbuhu s manualno fiksiranim sakrumom[89] (slika 3). Smatramo da je vrijednost i pouzdanost drugih testova federiranja manja. Razlog tomu je nedostatna fiksacija zglobnog tijela koje se ne pokreće tijekom testiranja,[5,7,9,66] a i tehnička izvedba drugih testova je takva da onemogućuje dobru palpaciju i inspekciju pasivnih pokreta. Testom federiranja ilijuma u položaju na trbuhu ispitivač može vrlo dobro palpirati i uočiti pokretljivost ilijuma od početnog položaja do granice pasivne pokretijivosti i ispitati federiranje. Treba istaknuti da svatko može savladati tehniku pregleda na odgovarajućim tečajevima. Palpatorna »osjetljivost« koja je bitna u evaluaciji kvalitete i kvantitete pasivnih pokreta stječe se kontinuiranim uvježbavanjem tehnike na ispitanicima različitih dobnih skupina. Treba znati da smanjena pokretljivost nije uvijek patološki nalaz. Ispitivač koji ocjenjuje kvalitetu i kvantitetu pokreta mora poznavati karakteristike pokretljivosti i radiološke karakteristike SI zglobova prema životnoj dobi.[29,42,78,90–92] Ako je pokretljivost smanjena zbog artrotskih promjena koje su u skladu s dobi ispitanika, riječ je o normalnom nalazu. Primjerice, nepokretni SI zglobovi nakon 70. godine života normalan su nalaz. Čak u 60% muškaraca i 15% žena već u šestom desetljeću života nalazi se djelomična ili potpuna ankiloza SI zglobova.[8,72,90] Ankiloza može biti i posljedica upalnih i destruktivnih bolesti. U ankiloziranim zglobovima ne može se izvesti pomak ilijuma niti federiranje. U bolesnika s artrotskim promjenama testiranje pokreta najčešće ne uzrokuje bolnu reakciju ili je riječ o laganoj popratnoj boli, za razliku od jake popratne boli u bolesnika s aktivnim upalnim i destruktivnim bolestima.[89] Prema našim iskustvima artroza SI zglobova najčešće je asimptomatska. Prema nekim autorima artrotske promjene na SI zglobovima ne uklapaju se u sliku opće degenerativne bolesti zglobova.[93] Smanjena pokretljivost česta je u bolesnika s lumbalnom skoliozom zbog popratne rotacije sakruma.[89] Povećan otpor u SI zglobovima koji se palpira u osoba s izraženom skoliozom može imati karakteristike »krutog« otpora koji je karakterističan za osobe visoke dobi. Smanjena pokretljivost SI zglobova može biti i jedan od simptoma konstitucijske hipomobilnosti.[89] Testom federiranja ilijuma u položaju na trbuhu, osim ograničene pokretljivosti, može se vrlo dobro palpirati i uočiti povećana pokretljivost.[89] U hipermobilnom zglobu, zbog smanjenog otpora zglobnih struktura, izdašan je pomak ilijuma. Hipermobilnost može biti konstitucijska ili stečena (trudnoća, porod, ozljeda).[6,9,89] Klinički se može očitovati bolima u zdjelici, križima, preponama i u donjem dijelu trbuha. Stečena hipermobilnost česta je u žena koje su više puta rađale. Prema našim iskustvima manualna terapija učinkovita je u bolesnika s disfunkcijom. Učinkovitost manualne terapije potvrđuju i prospektivne studije Osterbauera i sur.[94] i Kirkaldy-Willisa i Cassidya.[95] Vježbe, koje je razradio Sachse,[5] korisne su u pripremi za mobilizaciju/manipulaciju i u prevenciji recidiva. Nakon zauzimanja adekvatnog početnog položaja, bolesnik sam mobilizira zglob s pomoću gravitacijske sile, tj. težine donjeg uda.[5,6,8] U sprječavanju recidiva važno je prepoznati i korigirati statičke smetnje i disbalans mišića zdjelice, kralježnice i donjih udova. Bolesnik treba izbjegavati preopterećenje SI zglobova i provokati-

vne pokrete. Uočili smo da je disfunkcija česta na strani kraće noge, što je u skladu s većom incidencijom atrotskih promjena na istoj strani.[96,97] Razliku veću od 0,5 mm treba korigirati podloškom pod petu.[97] Premda je broj objavljenih članaka o SI disfunkciji velik, nismo našli prospektivne studije koje bi evaluirale terapijski učinak aerobnih vježbi, vježbi snaženja i aktivne mobilizacije u bolesnika s disfunkcijom. Neki autori preporučuju nošenje rasteretnih ortoza u bolesnika sa SIS-om,[34,35,98,99] ali nisu evaluirali korisnost primjene ortoza u prospektivnim istraživanjima. Zaključno možemo reći da kombinacija fizikalne i manualne terapije daje ponajbolje rezultate u bolesnika s disfunkcijom.

LITERATURA

1. *Bernard T, Kirkaldy-Willis WH*. Recognizing specific characteristics on non-specific lower back pain. Clin Orthop 1987;217:266–80.
2. *DonTigney R*. Anterior dysfunction of the sacroiliac joint as major factor in the etiology of idiopathic low back pain syndrome. Phys Ther 1990; 4:250–65.
3. *Dejung B*. Iliosacralblockierung – eine Verlaufsstudie. Manu Med 1985; 23:109–15.
4. *Slipman CW, Sterenfield EB, Pauza K, Herzog R, Vresilovic EJ*. Sacroiliac joint syndrome: the diagnostic value of single photon emission computed tomography. Int Spine Inject Soc 1994;2:2–20.
5. *Lewit K*. Manuelle Medizin 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1997;144–146.
6. *Neumann HD*. Manuelle Medizin, 4. izd. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1995;45–47.
7. *Eder M, Tilscher H*. Chirotherapie, Stuttgart: Hippokrates, 1987;79–94.
8. *Grgić V*. Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabiiitacija u Hrvatskoj. Zagreb: Naklada Fran, 2000; str. 235–276.
9. *Stoddard A*. Lehrbuch der osteopathischen Technik an Wirbelsaule und Becken, 3. izd. Stuttgart: Hippokrates, 1978; str. 213–228.
10. *AIbee S*. The study of the anatomy and the clinical importance of the sacroiliac joint. JAMA 1909; 16:1273–6.
11. *Jajić I*. Fizijatrijsko-reumatološka propedeutika, 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 1994;173–181.
12. *Walker J*. The sacroiliac joint: a critical review. Phys Ther 1992;12:903–16.
13. *Cibulka M*. The treatment of the sacroiliac joint component to low back pain: a case report. Phys Ther 1992;12:917–22.
14. *Potter N, Rothstein J*. Intertester reliability for setected clinical tests of the sacroiliac joint. Phys Ther 1992;12:903–16.
15. *Schuchmann J, Cannon C*. Sacroiliac strain syndrome: diagnosis and treatment. Tex Med 1986;82:33–6.
16. *Harvey J, Tanner S*. Low back pain in young athletes: a practical approach. Sports Med 1981; 6:395–406.
17. *Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N*. The sacroiliac joint in chronic low back pain. Spine 1995;20:31–7.
18. *LeBan NM, Meerschaert JR, Taylor RS, Tabor HD*. Symphyseal and sacroiliac joint pain associated with pubic symphysis instability. Arch Phys Med Rehab 1978;59:470–2.
19. *Cibulka MT, Delitto A*. A comparison of two different methods to treat hip pain in runners. J Orthop Sports Phys Ther 1993;17:172–6.
20. *Frieberg AH, Vinke TH*. Sciatica and the sacroiliac joint. Clin Orthop 1974;16:126–34.
21. *Hershey CD*. The sacro-iliac joint and pain of sciatic radiation. J Amer Med Assoc 1943;122:983–6.
22. *Kirkaldy-Willis WH*. A more precise diagnosis for low back pain. Spine 1979;4:102–9.
23. *Smith-Peterson MN*. Clinical diagnosis of common sacroiliac conditions. Am J Roent Radium Ther 1924;12:546–50.
24. *Yeoman W*. The relation of arthritis of the sacroiliac joint to sciatica with analysis of the 100 cases. Lancet 1928;1119–22.
25. *Dreyfuss P, Michaelson M, Pauza K*. The value of medical history and physical examination in diagnosing sacroiliac joint pain. Spine 1996;21: 2594–602.
26. *Norman G*. Sacroiliac disease and its relationship to lower abdominal pain. Amer J Surg 1958;116:54–6.
27. *Ayres J, Hilson I, Maise M, Laurent R, Panayi G, Saunders A*. An improved method for sacroiliac joint imaging: a study of normal subjects, patients with sacroiliitis and patients with low back pain. Clin Radiol 1981;32:441–5.
28. *Goldwaith JH, Osgood RB*. A consideration of the pelvic articulations from an anatomical, pathological and clinical standpoint. Boston Med Surg J 1905;152:593–601.
29. *Dvorak J, Dvorak V*. Manuelle Medizin, Diagnostik, 4. izd. Sttutgart-New York: Thieme, 1991;26–33.
30. *Bernard TN, Cassidy JD*. The sacroiliac joint syndrome. U: Frymoyer JW, ur. The Adult Spine: Principles and Practice. New York: Raven Press 1991:2107–2130.
31. *Maigne J, Aivaliklis A, Pfefer F*. Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. Spine 1996;21:1889–92.
32. *Smith-Peterson MN*. Clinical diagnosis of common sacroiliac conditions. Am J Roent Radium Ther 1924;12:546–50.
33. *Cox HH*. Sacro-iliac subluxation as a cause of backache. Surg Gynecol Obstet 1927;45:637–49.
34. *Fitch RR*. Mechanical lesions of the sacroiliac joints. Am J Orthop Surg 1908;6:693–8.
35. *Fortin JD*. Sacroiliac joint dysfunction. A new perspective. J Back Musculoskel Rehab 1993;3:31–43.
36. *Wolf J*. Die Chondrosynovialemembrane als einheitliche Auskleidungshaut der Gelenkhohle mit Gleit- und Barrierefunktion. U: Wolff HD, ur. Manuelle Medizin und ihre wissenschaftlichen Grundlagen. Physical Med, Heidelberg 1970; str. 16–36.
37. *Kos J, Wolf J*. Die »Menisci« der Zwischenwirbelgelenke und ihre mögliche Rolte bei Wirbelblockierungen. Manu Med 1972;10:105–14.
38. *Emminger E*. Die Anatomie und Pathologie des blockierten Wirbelgelenks. U: Gross D. Therapie uber das Nervensystem. Bd 7 (Chirotherapie – Manuelle Therapie). Stuttgart: Hippokrates, 1967; str. 117–140.
39. *Kukin T, Keros P, Šitić T*. Ublaženje bolnih stanja ručnim zahvatima; Medicus 1999;8:69–77.
40. *Grgić V*. Pseudoradikularni sindromi. Fiz med i rehabil 1998;15(3–4):3–10.
41. *Daly I, Frane P, Rapoza P*. Sacroiliac subluxation: a common treatable cause of low back in pregnancy. J Family Practice Research 1991;2: 149.58.
42. *Sashin D*. A critical analysis of the anatomy and the pathological changes of the sacroiliac joint. J Bone Joint Surg 1930;12:891–910.
43. *Duckworth JWA*. The anatomy and movements of the sacroiliac joints. U: Wolff HD, ur. Manuelle Medizin und ihre wissenschaftlichen Grundlagen. Heidelberg 1970;56–60.
44. *Colachis SC, Worden RE, Bochtal CO, Strohm BR*. Movement of the sacroiliac joint in the adult male: a preliminary report. Arch Phys Med Rehabil 1963;44:490–492.
45. *Beal MC*. The sacroiliac problem revies of anatomy, mechanics and diagnosis. J AOA 1982;81:10–13.
46. *Esdaile JM, Rosentall L, Terkeltaub R, Kloeiber R*. Prospective evaluation of sacroiliac scintigraphy in chronic inflammatory back pain. Arthritis Rheum 1980;23:998–1003.
47. *Galm R, Frohling M, Rittmeister M, Schmitt E*. Sakroiliakale Dysfunktion bei radiotogisch gesichertem Bandscheibenvorfall. Manu Med 1997; 35:206–9.
48. *Bogduk N*. The sacroiliac joint. U: Bogduk N, ur. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum, 3. izd. New York: Churchill Livingstone 1977;177–86.
49. *Bernard TN, Cassidy JD*. The sacroiliac joint syndrome: pathophysiology, diagnosis and management. U: Frymoyer JW, ur. The adult spine: principles and practice, 2. izd. New York: Raven Press, 1997; 2343–66.
50. *Pitkin HC, Pheasant HC*. Sacrarthrogenic telalgia: a study of referred pain. J Bone Joint Surg 1936; 18:111–33.
51. *Solonen KA*. The sacroiliac joint in light of anatomical, roentgenological and clinical studies. Acta Orthop Scand 1957;27:1–27.
52. *Grob KR, Neuhuber WL, Kissling RO*. Innervation of the human sacroiliac joint. Rheumatol 1995; 54:117–22.
53. *Alderlink GJ*. The sacroiliac joint: review of anatomy, mechanics and function. J Orthop Sports Phys Ther 1991;13:71–84.
54. *Brugger A*. Zur Frage der Differenzialdiagnose radikularer und pseudoradikularer Syndrome und deren Therapie. U: Gross D, ur. Therapie uber das Nervensystem, Bd 7 (Chirotherapie – Manuelle Therapie). Stuttgart: Hippokrates, 1967; str.280–94.
55. *Grgić V*. KraIježnica i unutarnje bolesti. Fiz Med Rehab 1998;15:31–42.
56. *Sayson SC, Ducey IP, Maybrey JB et al*. Sciatic entrapment neuropathy associated with an anomalous piriformis muscle. Pain 1994;59:149–52.
57. *Weisl H*. The movements of the sacroiliac joint. Acta Anat 1955;23:80–91.
58. *Egund N, Olsson TH, Schmid H, Selvik G*. Movements in the sacroiliac joints demonstrated with roentgen stereophotogrammetry. Acta Radiol Diagn 1978;19:833–46.
59. *Sturesson B, Selvik G, Udén A*. Movements of the sacroiliac joints. A roentgen stereophotogrammetric analysis. Spine 1989;14:162–5.
60. *Sturesson B, Udén A, Vleeming A*. A radiostereometric analysis of movements of the sacroiliac joints during the standing hip flexion test. Spine 2000;25:364–8.
61. *Sturesson B, Udén A, Vleeming A*. A radiostereometric analysis of the movements of the sacroiliac joints in the reciprocal straddle position. Spine 2000;25:214–9.
62. *Sturesson B, Udén A, Onsten I*. Can an external frame fixation reduce the movements of the sacroiliac joint? A radiostereometric analysis. Acta Orthop Scand 1999;70:43–6.

63. *Vleeming A, Van Wingerden JP, Dijkastra PF, Stoeckart R, Snijders CJ, Stijnen T*. Mobility in the sacroliac joints in the elderly: A kinematics and radiological study. Clin Biomech 1992;7:170–6.
64. *Dreyfuss P, Dreyer S, Griffin J*. Positive sacroiliac screening tests in asymptomatic adults. Spine 1994;19:1138–43.
65. *Bemis T, Zaniel M*. A validation of the long sitting test on subjects with iliosacral dysfunction. J Orthop Sports Phys Ther 1987;7:336–45.
66. *Peper W, Lomba JA*. Technik der Chiropraktik und strukturelle Osteopathie. Heidelberg: Haug, 1990; str. 128–157.
67. *Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T*. Manuelle Medizin. Therapie, 3. izd. Stuttgart-New York: Thieme, 1997; str. 132–143.
68. *Russell A, Maksymowych W, LeClerq S*. Clinical examination of the sacroiliac joint: a prospective study. Arthritis Rheum 1981;12:1575–7.
69. *Carmichael JP*. Inter- and intra-examiner realiability of palpation for sacroiliac joint dysfunction. J Manip Phys Ther 1987;10:164–71.
70. *Harrison DE, Harrison DD, Troyanovich SJ*. The sacroiliac joint: a rewiev of anatomy and biomechanics with clinical implications. J Man Phys Ther 1997;20(9):607–17.
71. *Meijne W, Van Neerbos K, Aufdemkampe G, Van der Wurff P*. Intraexaminer and interexaminer reliability of the Gillet test. J Man Phys Ther 1999; 22:4–9.
72. *Fortin , Aprill C, Dwyer A, Pier J*. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: Asymptomatic volunteers. Spine 1994;19:1475–82.
73. *Leblanc K*. Sacroiliac sprain: an overlooked cause of back pain. Amer Fam Phy Nov 1992;1459–63.
74. *Haldeman K, Sotohall R*. The diagnosis and treatment of sacro-iliac conditions involving injection of procaine (Novocain). J Bone Joint Surg 1938;3:675–85.
75. *Blower PW, Griffin AJ*. Clinical sacroiliac tests in ankylosing spondylitis and other causes low back pain – 2 studies. Ann Rheum Dis 1984;43:192–5.
76. *Hendrix R, Paul Lin P, Kane W*. Simplified aspiration or injection technique for the sacroiliac joint. J Bone Jt Surg 1982;64–A:1249–52.
77. *Slipman CW, Sterenfield EB, Chou LH et al*. The value of radionuclide imaging in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome. Spine 1996;21: 2251–4.
78. *Vogel JB, Browen WH, Helms CA, Genant HK*. The normal sacroiliac joint: A CT study of asymptomatic patients. Radiology 1984;151:422–7.
79. *Goldberg R, Genant H, Shimhak R, Shanes D*. Applications and limitations of quantitative sacroiliac joint scintigraphy. Radiology 1978;128: 683–6.
80. *Ebraheim NA, Mekhail AO, Wiley WF et al*. Radiology of the sacroiliac joint. Spine 1997;22:869–76.
81. *Espeland A, Korsbrekke K, Albrektsen G, Larsen JL*. Observer variation in plain radiography of the lumbosacral spine. Brit J Rad 1998;71:366–75.
82. *Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO*. Radiographic diagnosis of sacroiliitis – are sacroiliac views really better? J Rheum 1998;25: 2395–401.
83. *Battafarano DF, West SG, Rak KM et al*. Comparison of bone scan, computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. Sem Arthritis Rheum 1993;23:101–76.
84. *Hanly JG, Mitchell MJ, Barnes DC, MacMillan L*. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. J Rheum 1994;21:2088–95.
85. *Lentle B, Russell A, Percy J, Jackson F*. The scintigraphic investigation of sacroiliac disease. J Nucl Med 1977;6:529–33.
86. *Chalmers IM, Lentle BC, Percy JS, Russell AS*. Sacroiliitis detected by bone scintiscanning: a clinical, radiological and scintigraphic follow-up study. Ann Rheumatic Dis 1979;38:112–17.
87. *Miron SD, Khan MA, Wiesen EJ i sur*. The value of quantitative sacroiliac scintigraphy in detection of sacroiliitis. Clin Rheum 1983;2:407–14.
88. *Braun J Sieper J, Bollow M*. Imaging of sacroiliitis. Clin Rheum 2000;19 (1):51–7.
89. *Grgić V*. Test pasivne pokretljivosti ilijuma – pouzdan »screening« test za sakroilijakalne zglobove. Fiz Med Rehabil 2002;19(3–4):115–34.
90. *Bowen V; Cassidy JD*. Macroscopic and microscopic anatomy of the sacroiliac joint from embryonic life until the eighth decade. Spine 1981;6: 620–28.
91. *MacDonald GR, Hunt TE*. Sacroiliac joints. Observations on the gross and histological changes in the various age groups. Canad Med Ass J 1952;66:157–173.
92. *Walker J*. Age-related differences in the human sacroiliac joint: a histological study; indications for therapy. JOSPT 1986;6:325–34.
93. *Ruszkowski I i sur*. Ortopedija. Zagreb: Jumena, 1979; str. 378–388.
94. *Osterbauer PJ, DeBoer KF, Widmaier R i sur*. Treatment and biochemical assessment of patients with chronic sacroiliac syndrome. J Manipulat Phys Ther 1993;16:82–90.
95. *Kirkaldy-Willis WH, Cassidy JD*. Spinal manipulation in the treatment of low back pain. Can Fam Physician 1985;31:535–40.
96. *Jelić M*. Učestalost artroze sakroilijakalnih zglobova pri degenerativnim promjenama sastavnih elemenata lumbosakralnog trokuta; Magistarski rad, Zagreb,1987.
97. *Matanović B, Granić-Husić M*. Degenerativne promjene sakroilijakalnih zglobova u osoba s amputiranim natkoljenicama i poremećenom biomehanikom hoda. Reumatizam,1991;38:9–13.
98. *Cibulka MT, Koldehoff RM*. Leg lenght disparity and its effect on sacroiliac joint dysfunction. Clin Manage 1986;6:10–11.
99. *Vleeming A, Buyruk HM, Stoeckart R et al*. An integrated therapy from peripartum pelvic instability: A study of the biomechanical effects of pelvic belts. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1243–7.

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2005. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 3. travnja 2002. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2005. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će usvojena i objavljena na 114. redovitoj Godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2006. godine.

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

OSTEOPOROZA UZROKOVANA GLUKOKORTIKOIDIMA: PREGLED I PRIJEDLOG SMJERNICA ZA PREVENCIJU I LIJEČENJE

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: REVIEW AND PROPOSITION FOR PREVENTION AND TREATMENT GUIDELINES

SIMEON GRAZIO, MIRKO KORŠIĆ, BRANIMIR ANIĆ, MIRA VITEZIĆ-MISJAK, FRANE GRUBIŠIĆ*

Deskriptori: Osteoporoza – kemijski izazvana, prevencija, farmakoterapija; Glukokortikoidi – štetno djelovanje

Sažetak. Glukokortikoidi su najčešći uzrok sekundarne osteoporoze. Oni su odgovorni za nepovoljne kvantitativne i kvalitativne učinke na kost, utječući ponajprije na osteoblaste (smanjena aktivnost i apoptoza). Istraživanja su pokazala da bolesnici liječeni glukokortikoidima imaju smanjenu mineralnu gustoću kosti i povećan rizik od prijeloma. To se napose odnosi na žene u postmenopauzi. Prevencija nastanka osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima uključuje primjenu njihove najmanje učinkovite doze, uzimanje dovoljno kalcija i vitamina D, eventualno hormonsko nadomjesno liječenje te primjerenu fizičku aktivnost. Prevencija prijeloma uključuje i prevenciju svih čimbenika koji mogu utjecati na stabilnost i ravnotežu (npr. snaženje mišića, pomagala za hod, uklanjanje arhitektonskih barijera). Bolesnici s povećanim rizikom od nastanka prijeloma trebaju biti aktivno liječeni, što podrazumijeva ponajprije primjenu antiresorptivnih lijekova, među kojima su za sada prvi lijek izbora bisfosfonati.

Descriptors: Osteoporosis – chemically induced, prevention and control, drug therapy; Glucocorticoids – adverse effects

Summary. Glucocorticoids are the most frequent cause of secondary osteoporosis. They are responsible for both inadequate quantitative and qualitative effects on bone, primarily on osteoblasts (decreased activity and apoptosis). Studies have shown that patients taking glucocorticoids have decreased bone mineral density and increased risk for fractures, especially for postmenopausal women. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis includes use of the lowest effective glucocorticoid dose possible, calcium and vitamin D supplementation, hormone replacement therapy and adequate physical activity. Prevention of fractures also includes all those factors that can influence the balance (e.g. muscle strenghtening, walking aids, architectonic barriers). Antiresorptive drugs should be started in all the patients with increased risk for osteoporosis, and among them bisphosphonates are the first drugs of choice.

Liječ Vjesn 2005;127:36–43

Cushing je 1932. godine, u bolesnika s hiperplazijom kore nadbubrežne žlijezde uzrokovanom bazofilnim adenomom hipofize, prvi opisao štetno djelovanje kortizola na kost u smislu demineralizacije skeleta.[1] Hench je 1948. godine prvi upotrijebio glukokortikoide (GK) u liječenju bolesnice s teškim oblikom reumatoidnog artritisa. Zahvaljujući snažnomu protuupalnom djelovanju, GK se terapijski primjenjuju u brojnim bolestima i stanjima kao što su bolesti dišnog sustava (npr. astma, kronična opstruktivna plućna bolest), sustavne autoimune bolesti (npr. reumatoidni artritis, sustavni eritemski lupus), bolesti probavnog sustava (npr. ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) te za postizanje imunosupresije u bolesnika nakon transplantacije solidnih organa ili koštane srži. Poznata je činjenica da je dugotrajna primjena GK povezana s nizom neželjenih nuspojava u koje se ubraja i osteoporoza s popratnim prijelomima kostiju. Gubitak koštane mase u bolesnika liječenih glukokortikoidima pojavljuje se vrlo brzo, a najizrazitiji je u prvih nekoliko mjeseci liječenja.[2,3] Postoje uvjerljivi podaci da je gubitak kosti najizraženiji u prva 3 mjeseca nakon nakon uvođenja glukokortikoidne terapije.[3] GK djeluju štetno u prvome redu na trabekularnu kost zbog čega stopa vertebralnih prijeloma raste četiri puta, dok je učinak na kortikalnu kost manje izražen.[2–7] Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima pojavljuje se u oko 50% bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji, a zahvaća oba spola i sve dobne skupine.[4,8] U velikom istraživanju, provedenom u Velikoj Britaniji 1997. godine, u koje je bilo uključeno 250.000 osoba liječenih glukokortikoidima, najčešća je indikacija za primjenu GK bio reumatoidni artritis.[9]

Gubitak kosti nastaje čak i uz primjenu niskih doza GK, ali je brži i izrazitiji kod doze više od 5 mg prednizona na dan (ili ekvivalentne doze drugih GK). Primjer kako se brzo i značajno razvija rizik od prijeloma pokazuje kliničko istraživanje Lukerta i sur. u kojem je prijelom jednog ili više kralježaka uočen u 17% bolesnika unutar 1 godine od početka glukokortikoidne terapije.[4] Steinbach i sur. su u velikom istraživanju provedenom tijekom dvije godine na 18.000 bolesnika, koji su primali GK prosječne dnevne doze 4,8 mg, upozorili na statistički značajan porast incidencije prijeloma kuka i kralježaka u odnosu na kontrolnu skupinu (placebo).[10] Procjena rizika od osteoporotskih prijeloma na velikom uzorku ispitanika je metaanaliza Kanisa i sur. na ukupno oko 42.000 muškaraca i žena gdje je relativni rizik od svih osteoporotskih prijeloma bio 2,63–1,71, a od prijeloma proksimalnog dijela femura 4,42–2,48.[11] U navedenom istraživanju nije utvrđena razlika rizika od prijelo-

* **Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.; Frane Grubišić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Mira Vitezić-Misjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Grazio, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 16. rujna 2004., prihvaćeno 26. veljače 2005.

ma prema spolu, rizik nije ovisio o prethodnim prijelomima niti se mogao objasniti samo smanjenjem gustoće kosti, što govori u prilog važnosti i drugih čimbenika za osteoporotske prijelome (osim gustoće kosti). U velikoj retrospektivnoj analizi temeljenoj na podacima registra obiteljskih liječnika u Velikoj Britaniji, u osoba koje peroralno uzimaju GK relativni je rizik od nevertebralnih fraktura bio je 1,33, od fraktura kuka 1,6, od fraktura distalnog dijela podlaktice 1,09, a od vertebralnih fraktura 1,61. Nije opažen povećan rizik od fraktura uz doze prednizona do 2,5 mg na dan, dok je povišenje doze sukladno praćeno povećanjem rizika od fraktura.[12] Smatra se da je dnevna doza GK važnija kao faktor rizika od osteoporotskih fraktura kralježaka od kumulativne doze GK.[13] Glukokortikoidi ne utječu na kost samo prilikom sustavne primjene – primjena GK inhaliranjem je, sukladno primijenjenoj dozi, povezana sa smanjenjem BMD-a u području kuka i trohantera femura (0,00044 g/cm^2 za udisaj na godinu.[14] Postoje oprečni podaci o djelovanju vrlo visokih doza GK (tzv. pulsne doze GK) na kosti dobiveni mjerenjem mineralne gustoće kosti (engl. bone mineral density, skr. BMD) i razine biljega koštane pregradnje.[15,16]

U osoba koje su na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji teško je odrediti prevalenciju osteoporotskih prijeloma, no procjenjuje se da za kompresivne prijelome kralježaka ona iznosi između 20–50%.[17–19] U astmatičara na glukokortikoidnoj terapiji prevalencija se procjenjuje između 30 i 50%.[13,20] U bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih glukokortikoidima rizik od prijeloma vrata femura je oko dva puta veći nego u onih koji nisu liječeni glukokortikoidima.[19,21] U osoba oboljelih od upalnih reumatskih bolesti, a osobito reumatoidnog artritisa, teško je razlikovati koštane promjene u sklopu osnovne bolesti od onih izazvanih glukokortikoidima.

Zaključno, može se ustvrditi da osteoporoza inducirana glukokortikoidima pridonosi značajnom porastu morbiditeta u osoba u kojih inače već često postoji onesposobljenost zbog njihove osnovne bolesti.

Mehanizam nastanka osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Novija istraživanja rasvjetljavaju patogenezu osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima te osobito pridonose boljem razumijevanju mehanizama izravnog djelovanja lijeka na funkcije, replikaciju i diferencijaciju koštanih stanica.[5,6,22–26] GK djeluju na koštani metabolizam preko više mehanizama utječući na stvaranje i resoprciju kosti.

Osnovno obilježje osteoporoze inducirane glukokortikoidima je smanjeno stvaranje kosti, stanjenje debljine zida koštanih trabekula i smanjenje produktivne aktivnosti osteoblasta.[27]

Učinak glukokortikoida na stvaranje kosti

GK inhibiraju stvaranje kosti izravnim djelovanjem na osteoblaste, a učinak GK ovisi o stupnju diferencijacije osteoblasta. Pereira i sur. su *in vitro* pokazali da GK mogu štetno djelovati na diferencijaciju mezenhimalnih stanica prema stanicama osteoblastične loze i spriječiti terminalnu diferencijaciju osteoblastičnih stanica, što rezultira smanjenjem broja zrelih osteoblasta.[28] Osim toga, GK mogu inducirati pojačanu apoptozu osteoblasta i osteocita.[29,30] GK inhibiraju i sintezu kolagena tipa I čime se smanjuje i podloga za mineralizaciju. Indirektni učinci na stanice koje stvaraju kost uključuju ekspresiju različitih faktora rasta kao što su čimbenik rasta sličan inzulinu 1 (engl. insulin-like growth factor-1, skr. IGF-1) i transformirajući čimbenik rasta) (engl. transforming growth factor, skr. TGF), njihovih receptora i transportnih, odnosno veznih proteina (engl. binding proteins, skr. BP). GK moduliraju povezivanje IGF-1 za receptor i time reguliraju sintezu određenih transportnih proteina, poput IGF-BP, u smislu smanjenja (npr. IGF-BP 3, 4 i 5) ili povećavanja sinteze (IGF-BP 6). Oni inhibiraju vezanje TGF-β za receptor, što rezultira smanjenom sintezom kolagena i ostalih koštanih proteina. Recentni eksperimentalni radovi upućuju na moguću važnost nazočnosti enzima koji metaboliziraju GK u osteoblastima. Uočene interindividualne razlike u nazočnosti enzima mogle bi objasniti različitu osjetljivost na GK i pomoći u objektivizaciji rizika za razvoj iatrogene osteoporoze.[31]

Ovakav složeni mehanizam djelovanja objašnjava promjene razina biljega koštane pregradnje (npr. osteokalcina i koštane alkalne fosfataze).[32] Izravni inhibitorni učinak GK na stvaranje kosti (usporena izgradnja, pojačanje erozija, gubitak vitalnih osteocita) potvrđen je histomorfometrijskim studijama.[33–35]

Učinak glukokortikoida na resorpciju kosti

Učinak GK na resorpciju kosti može se objasniti na nekoliko načina. U bolesnika s osteoporozom uzrokovanom primjenom glukokortikoida može se razviti hipogonadizam zbog djelovanja GK na hipotalamo-hipofiznu os i produkciju gonadotropina. Smanjena produkcija gonadotropnih hormona (LH i FSH) i spolnih steroidnih hormona (testosteron i estrogen) pridonosi porastu razine čimbenika nekroze tumora α (engl. tumor necrosis factor, skr. TNF-α) koji se smatra odgovornim za umjereno pojačanu resorpciju kosti. Prema novijim istraživanjima ovi su događaji povezani s pojačanom ekspresijom tzv. RANK-liganda (kratica prema engl. Receptor Activator of Nuclear factor – kappa B) i čimbenika stimulacije kolonija 1 (engl. colony stimulating factor, skr. CSF-1), koji u kulturi humanih osteoblasta i stromalnih stanica smanjuju ekspresiju osteoprotegerina.[36] Glukokortikoidi pojačavaju stvaranje osteoklasta stimulirajući sinergistički s TGF-β diferencijaciju prekursora osteoklasta u zrele osteoklaste.[37] Sve navedeno dovodi do osteoklastogeneze i resorpcije kosti. Glukokortikoidi smanjuju apsorpciju kalcija iz probavnog sustava i pojačavaju njegovo izlučivanje urinom, što može dovesti do sekundarnog hiperparatiroidizma. Jedno istraživanje upućuje na redistribuciju profila izlučivanja paratiroidnog hormona u osoba na glukokortikoidnoj terapiji, obilježenu smanjenjem razine cirkulirajućega paratiroidnog hormona (PTH), hipersenzibilnošću kosti na PTH i povećanjem oscilacija koncentracije tog hormona.[26,27] Ipak, neki podaci osporavaju povezanost PTH u patogenezi osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima jer je u većini istraživanja razina PTH, kao i metabolita vitamina D, bila u rasponu referentnih vrijednosti.[32] Pojačana koštana resorpcija u primarnom hiperparatiroidizmu karakterizirana je povećanim remodeliranjem kosti, dok je uz primjenu glukokortikoida izrazito smanjena. U prvom slučaju osteoporoza zahvaća primarno kortikalnu kost, a u drugome trabekularnu kost. Biljezi koštanog stvaranja, koji su smanjeni u osteoporozi uzrokovanoj glukokortikoidima, u primarnom su hiperparatiroidizmu značajno povišeni. Iz svega navedenoga može se zaključiti da je osnovno patofiziološko zbivanje u osteoporozi uzrokovanoj glukokortikoidima smanjenje stvaranja kosti.

Već desetak godina postoje dobro dokumentirani podaci o reverzibilnosti osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.[38–41] Opisan je djelomični oporavak kosti nakon radikalnog liječenja Cushingova sindroma,[38] a dva prospektivna istraživanja, kojima su obuhvaćeni bolesnici s reumatoidnim artritisom i sarkoidozom liječeni tijekom 5 mjeseci niskom dozom GK, govore u prilog djelomičnoj reverzibilnosti gubitka koštane mase.[39,40] Recentni podaci govore da se koštana masa gotovo posve normalizira za godinu dana nakon tromjesečne terapije niskim dozama GK.[12]

Dijagnostički postupci

Stupanj mineralizacije kosti, odnosno mineralna gustoća kosti (BMD) odgovorna je za 60–70% čvrstoće kosti. Kvantitativ-

na procjena BMD-a obavlja se dvoenergetskom apsorpciometrijom X-zraka (engl. dual energy x-ray absorptiometry, skr. DEXA). Za svako smanjenje jedne standardne devijacije vrijednosti BMD-a dvostruko se povećava rizik od nastanka osteoporotičnih prijeloma. U astmatičara liječenih glukokortikoidima u kojih su uočeni prijelomi kralježaka, Luengo i suradnici su otkrili da je BMD bio viši nego u osoba s postmenopauzalnom osteoporozom i prijelomima, što govori u prilog mogućim kvalitativnim razlikama, odnosno da za nastanak frakture nije jedini faktor smanjena gustoća kosti (mjerena DEXA-om), nego i promijenjena geometrija (arhitektura) i intrinzička svojstva koštanog materijala.[41] No, današnjim konvencionalnim metodama u kliničkoj praksi spomenute parametre ne možemo mjeriti.[42]

U svih bolesnika za koje se pretpostavlja da će primati >5 mg prednizona na dan (ili ekvivalentnu dozu drugog GK) najmanje 6 mjeseci potrebno je razmotriti prisutnost rizičnih faktora od razvoja osteoporoze, a bilo bi korisno izmjeriti BMD bez obzira na prisutnost rizičnih faktora.

Preporučljivo je učiniti sljedeće dijagnostičke pretrage: 1. kompletna krvna slika i sedimentacija eritrocita (ako nalaz nije uredan, učiniti elektroforezu proteina kako bi se isključile druge bolesti, npr. plazmocitom); 2. odrediti kalcij, fosfat, koštanu alkalnu fosfatazu i albumin u serumu; 3. rendgenski snimiti torakalnu i lumbalnu kralježnicu radi evidentiranja eventualnih prijeloma; 4. isključiti hipertireozu, hiperparatiroidizam, hipogonadizam ili osteomalaciju/malapsorpciju. U slučaju abnormalnih nalaza potrebno je provesti dodatne pretrage i provesti odgovarajuće liječenje.[43,44]

Prevencija i liječenje

Preventivne mjere i postupci

Budući da je gubitak kosti najizraženiji u prvim mjesecima liječenja glukokortikoidima, preventivne postupke je potrebno provoditi od samog početka liječenja.[2,3] Primarna prevencija obuhvaća mjere i postupke od samog početka primjene GK, sekundarna postupke nakon postavljanja dijagnoze osteoporoze (ili osteoporotičnog prijeloma), dok se tercijarna odnosi na sprječavanje daljnjega gubitka koštane mase u već dijagnosticirane osteoporoze (odnosno sprječavanje novih prijeloma). Prema ovoj terminologiji te uzimajući u obzir brzinu i intenzitet djelovanja GK, u kliničkoj je praksi većina postupaka zapravo sekundarna prevencija osteoporoze. Ako se ustanovi hipogonadizam u osteoporotičnog bolesnika liječenoga glukokortikoidima, treba razmotriti primjenu hormonskoga nadomjesnog liječenja prilagođenog spolu (estrogeni ili testosteron) i osnovnoj bolesti zbog koje se GK primjenjuju (nije svejedno radi li se npr. o astmi ili reumatoidnom artritisu).

Preventivni postupci uključuju primjenu najniže djelotvorne doze GK, izbjegavanje rizičnih čimbenika i promjenu štetnih navika (npr. pušenje, prekomjerno unošenje alkohola) te poticanje tjelesne aktivnosti. Svi bi bolesnici trebali unositi barem 1500 mg kalcija na dan. Poželjan je i dodatak vitamina D (npr. 800 IJ/dan, alfa-kalcidiol 1 μg/dan ili kalcitriol 0,5 μg/dan), a osobito za osobe koje se ne izlažu suncu (npr. ne izlaze iz kuće). U preventivne mjere ubraja se i restrikcija unosa natrija čime se povećava apsorpcija kalcija i smanjuje njegovo izlučivanje mokraćom te sprječava razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma. Potreban je povećan oprez pri obavljanju aktivnosti svakodnevnog života te uklanjanje arhitektonskih barijera u cilju sprječavanja pada i prijeloma. To se napose odnosi na bolesnike koji boluju od neke bolesti lokomotornoga sustava (npr. reumatoidni artritis) te na starije bolesnike uopće koji, nerijetko, zbog drugih bolesti povezanih s npr. mogućim poremećajima svijesti, također imaju povišeni rizik od pada.[44–46]

U nastavku teksta bit će prikazani lijekovi koji se rabe u prevenciji i liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima – kalcij, vitamin D, bifosfonati, kalcitonin i parathormon. Ostali se lijekovi ne rabe jer nije poznato njihovo djelovanje u ovom obliku osteoporoze (primjerice raloksifen), ili im nije dokazan učinak (primjerice fluoridi).

Kalcij i vitamin D

Cilj je primjene kalcija povećanje resorpcije kalcija iz probavnog trakta te sprječavanje nastanka sekundarnog hiperparatiroidizma. Radovi Hahna i sur. objavljeni krajem 1970-ih, upozorili su na porast koštane mase podlaktice u osoba liječenih glukokortikoidima, koji su primali kalcij i vitamin D (25-OH D_3).[47] Meys i sur. su u otvorenom istraživanju provedenom u osoba nakon transplantacije srca koji su uzimali 25-OH D_3 uz 1 g kalcija na dan, uočili održavanje koštane mase u slabinskoj kralježnici tijekom prve i druge godine liječenja.[48] Suprotno tomu, Adachi i sur. nisu otkrili djelotvornost liječenja kalcijem (1 g/dan) i vitaminom D (50 000 IJ/tjedan) u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima nakon prve, druge i treće godine liječenja.[49]

Dokazi koji se tiču liječenja kalcitriolom su kontradiktorni. U dvostruko slijepom istraživanju koje je trajalo 18 mjeseci Dykman i sur. su zaključili da kalcitriol nije bio učinkovit, kako u pogledu prevencije sniženja vrijednosti BMD-a podlaktice tako i u prevenciji prijeloma u oboljelih od reumatskih bolesti liječenih glukokortikoidima.[50] U istraživanju u koje su bila uključena 103 bolesnika uspoređen je učinak kalcija (1000 mg/dan), kalcitriola (0,5–1,0 g/dan) i kalcitonina (400 IJ intranazalno). Istraživanje je pokazalo smanjen gubitak koštane mase u području slabinske kralježnice u onih liječenih kalcitriolom i kalcitoninom u odnosu na ispitanike koji su uzimali samo kalcij, dok nije uočen učinak u područjima vrata femura i distalnom dijelu radijusa.[51] Glavna nuspojava bila je hiperkalcemija registrirana u otprilike 25% ispitanika u grupi koja je primala kalcitriol. U multicentričnoj randomiziranoj otvorenoj studiji na skupini od 195 osoba obaju spolova, koje su započinjale ili su već ranije uzimale GK, nije nađena značajna razlika u učinku vitamina D i kalcitriola.[52] U metaanalizi 17 randomiziranih kontroliranih istraživanja nađen je manji učinak vitamina D (5 istraživanja) na održanje koštane mase slabinske kralježnice u bolesnika liječenih glukokortikoidima, dok učinak kalcitriola (2 rada) na frakture kralježaka nije bio statistički značajan.[53] U ranije provedenoj metaanalizi 9 istraživanja Amin i sur. su zaključili da je istodobna primjena kalcija i vitamina D bolja u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima nego sam kalcij ili placebo.[54] U istraživanju koje je trajalo dvije godine, a u koje su bili uključeni bolesnici s reumatoidnim artritisom, Buckley i sur. su zaključili da 1000 mg kalcija i 500 IJ vitamina D_3 na dan povećava BMD slabinske kralježnice za 0,72% na godinu u usporedbi s gubitkom od 2% u kontrolnoj skupini (placebo), dok razlike za vrat femura nije bilo.[55] U 145 bolesnika u kojih je započeta terapija dozom prednizolona od 30 mg na dan ili više, alfa-kalcidiol (1 μg/dan) nakon 1 godine primjene značajno je spriječio gubitak BMD-a slabinske kralježnice u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo kalcij.[56] Nedavna metaanaliza, koja je uključila 54 rada o prevenciji i liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima, pokazala je da analozi vitamina D bolje čuvaju kost u usporedbi s placebom, običnim vitaminom D i/ili preparatima kalcija, a izrazitije smanjuju i rizik od vertebralnih fraktura iako im je učinak značajno slabiji nego učinak bisfosfonata.[57]

Kalcitonin

Kalcitonin je lijek koji se primjenjuje u obliku nosnog raspršivača, potkožno ili intramuskularno, a smanjuje koštanu re-

sorpciju izravnim djelovanjem na osteoklaste. U SAD-u je *Food and Drug Administration* (skr. FDA) odobrila primjenu kalcitonina, u obliku nosnog raspršivača radi prevencije i liječenja postmenopauzalne osteoporoze u žena u kojih menopauza traje 5 godina. *Ad hoc* Komitet za osteoporozu uzrokovanu glukokortikoidima Američkoga reumatološkog društva (American College of Rheumatology, skr. ACR) preporučuje kalcitonin kao lijek drugog izbora u bolesnika koji uzimaju GK, a imaju snižen BMD i ne podnose bisfosfonate.[58] Nekoliko je kliničkih istraživanja utvrdilo kratkotrajnu učinkovitost kalcitonina u bolesnika liječenih glukokortikoidima. Ringe i sur. izvijestili su o porastu koštane mase podlaktice nakon šestomjesečne potkožne primjene kalcitonina.[59] Adachi i sur. našli su značajno smanjenje gubitka kosti u slabinskoj kralježnici (1,3%) nakon jednogodišnje primjene kalcitonina u usporedbi s placebom (5%) u 31 bolesnika s polimialgijom reumatikom na glukokortikoidnoj terapiji.[60] Međutim, u skupini 48 bolesnika s polimialgijom reumatikom i temporalnim arteritisom nije nađena značajna razlika u stopi prijeloma osoba liječenih kalcitoninom u odnosu na placebo.[61] Cochranovom analizom iz 2000. god. zaključeno je da primjena kalcitonina u osoba koje uzimaju glukokortikoide ne smanjuje rizik od prijeloma.[62] Zbog svega navedenoga može se zaključiti da kalcitonin nije prvi lijek izbora u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su strukturni analozi anorganskih pirofosfata koji se vežu za površinu mineralizirane kosti i inhibiraju resorpciju kosti. Američko reumatološko društvo preporučuje primjenu bisfosfonata u kombinaciji s kalcijem i vitaminom D: 1. u bolesnika koji započinju liječenje glukokortikoidima (≥5 mg/dan prednizona ili ekvivalentne doze drugog GK) tijekom ≥3 mjeseca; 2. u bolesnika koji dugo vremena uzimaju GK i imaju dijagnosticiranu osteoporozu (na temelju mjerenja BMD-a) ili osteoporotični prijelom; 3. u bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji s anamnezom prijeloma tijekom uzimanja hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL) ili koji nisu podnosili HNL.[58]

Etidronat. Nekoliko je otvorenih ili randomiziranih istraživanja potvrdilo djelotvornost etidronata u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima, i to primarno u smislu porasta koštane mase u području slabinske kralježnice i trohantera, dok je učinak na BMD vrata femura bio varijabilan.[63–67] Unatoč navedenim rezultatima ni jedno istraživanje nije dokazalo antifrakturni učinak etidronata u osteoporozi uzrokovanoj glukokortikoidima.

Alendronat. Učinkovitost alendronata u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima ispitivana je tijekom 2 godine u randomiziranom istraživanju Adachija i sur.[68] U istraživanje je bilo uključeno 208 bolesnika (142 žene i 66 muškaraca) liječenih prednizonom (7,5 mg/dan), kalcijem 800–1000 mg/dan i vitaminom D 250–500 IJ/dan. Ispitanici su bili podijeljeni u četiri grupe: prva je grupa primala 2,5 mg, druga 5 mg, treća 10 mg alendronata/dan, a četvrta grupa placebo. Doza alendronata je nakon jedne godine u grupi koja je uzimala 2,5 mg/dan podignuta na 5 mg. Autori su izvijestili o porastu BMD-a u svim ispitivanim regijama (slabinska kralježnica, vrat femura i kuk ukupno) pri dozama alendronata od 5 mg i 10 mg u prvoj godini liječenja uz smanjenje vrijednosti biljega koštane pregradnje. Glede vertebralnih prijeloma, nakon 2 godine nađena je značajna razlika u prilog alendronatu prema placebu (alendronat 0,7%, placebo 6,8%), a nešto manje i perifernih fraktura. U grupi bolesnika s reumatoidnim artritisom koji uzimaju metotreksat i GK, alendronat je u kombinaciji s kalcijem uzrokovao povećanje BMD-a u svim ispitivanim područjima, taj je porast bio statistički značajan u području slabinske kralježnice i posebno 2. slabinskog kralješka, a rezultati su potvrdili da i sam reumatoidni artritis donosi rizik od razvoja osteoporoze.[69] Alendronat je, u grupi bolesnika s transplantiranim srcem, bio učinkovitiji u obnavljanju koštane mase (kuk, slabinska kralježnica, cijelo tijelo) ako je bio kombiniran uz vježbe s opterećenjem.[70]

Rizedronat. Prvo ispitivanje učinkovitosti rizedronata u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima proveli su Cohen i sur. Ono je obuhvatilo 224 bolesnika obaju spolova, dobi između 18–85 god., u kojih je započeta dugotrajna terapija prednizonom u dozi 7,5 mg/dan (uz 500 mg kalcija na dan).[71] Ispitanici su bili podijeljeni u tri grupe: 2,5 mg rizedronata na dan, 5 mg rizedronata na dan i placebo. Nakon 12 mjeseci, vrijednost BMD-a u slabinskoj kralježnici nije se značajno promijenila prema bazalnoj vrijednosti u grupi liječenih rizedronatom (neovisno o dozi), dok je značajno snižena u grupi koja je primala placebo. Prosječna je razlika između ispitanika koji su primali 5 mg rizedronata i onih koji su primali placebo bila značajna glede gustoće kosti u području slabinske kralježnice (3,8%), vrata femura (4,1%) i trohanterne regije femura (4,6%). Iako je primijećen trend smanjenju incidencije vertebralnih fraktura u grupi ispitanika s višom dozom rizedronata u odnosu na grupu koja je primala placebo, razlika nije bila statistički značajna. Ispitivanje biljega koštane pregradnje pokazalo je značajno smanjenje dezoksi-piridinolina u mokraći nakon 1 i 3 mjeseca i koštane alkalne fosfataze nakon 3 mjeseca u grupi koja je primala rizedronat. Rezultati drugog istraživanja na 290 bolesnika koji su uzimali GK oko 6 mjeseci pokazali su da je, nakon jedne godine, rizedronat imao preventivni učinak na gubitak koštane mase kralježnice, kuka u cjelini i vrata femura, uz nesignifikantno smanjenje incidencije prijeloma u grupi liječenih u odnosu na placebo.[72] Sumiranjem podataka prethodnih dvaju istraživanja Wallach i sur. našli su značajno smanjenje incidencije vertebralnih prijeloma (70%) nakon jedne godine uzimanja rizedronata u osoba koje su dugotrajno uzimale GK.[73] Značajno različit učinak glede mineralne gustoće kosti je, u grupi ispitanika koji su uzimali 5 mg rizedronata na dan u odnosu na placebo, bio vidljiv na svim mjerenim lokalizacijama (slabinska kralježnica, trohanterna regija, distalni dio radijusa) osim u srednjem dijelu radijusa. Metaanaliza djelovanja rizedronata na BMD u bolesnika koji su započeli ili dugotrajno uzimaju GK pokazala je njegov učinak u smislu povećanja BMD-a u području slabinske kralježnice, vrata femura i na trohanternom području femura.[74]

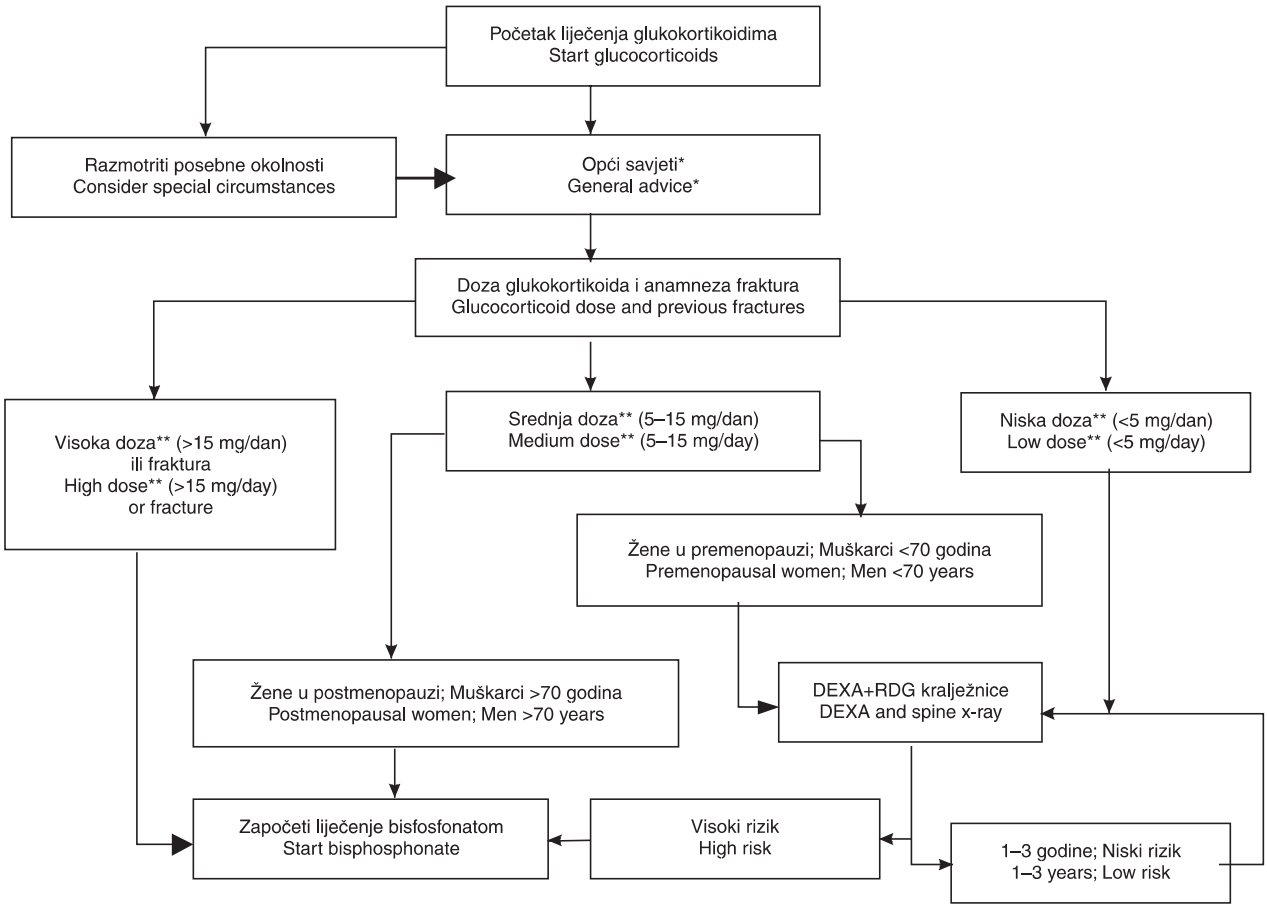
Pamidronat. Reid i sur. su pokazali da je pamidronat primijenjen u dozi 150 mg *per os* tijekom 1 godine učinkovit u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.[75] Boutsen i sur. proveli su istraživanje kojim je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji i terapiji kalcijem (800 mg/dan). Svaka grupa imala je po 10 bolesnika – u prvoj grupi pamidronat je primijenjen iv. u jednokratnoj dozi 90 mg na početku ispitivanja, u drugoj u dozi 90 mg iv. na početku, a potom tijekom sljedeća 3 mjeseca 30 mg iv. 1x na mjesec, dok je treća grupa primala placebo. Nakon 1 godine, a u odsutnosti značajne razlike između dviju skupina liječenih pamidronatom, evaluacija BMD-a lumbalne kralježnice, kuka i vrata femura pokazala je značajnu razliku liječene prema placebnoj-grupi, a nakon 3 mjeseca je uočeno i značajno smanjenje C-terminalnog telopeptida.[76] U istraživanju Nzeusseu i sur. u koje je bilo uključeno 18 bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom, dermatomiozitisom i sarkoidozom, a koji su bili liječeni glukokortikoidima (0,5 mg prednizolona/kg/dan tijekom mjesec dana te postupna redukcija doze do 7,5 mg/dan nakon 6 mjeseci), pamidronat se pokazao učinkovitim u prevenciji gubitka kosti uzrokovanog glukokortikoidima u premenopauzalnih žena.[77]

Ibandronat. Ibandronat pripada grupi bisfosfonata koji sadržavaju dušik. Ringe i sur. proveli su komparativno ispitivanje o učinkovitosti ibandronata u 115 bolesnika s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima.[78] Ispitanici su podijeljeni u 2 grupe: jedna je primala 500 mg kalcija na dan i ibandronat 2 mg iv. svaka tri mjeseca, a druga 1 µg alfa-kalcidiola na dan tijekom 3 godine. U bolesnika koji su primali ibandronat uočeno je statistički značajno više povećanje prosječne vrijednosti BMD-a u odnosu na grupu ispitanika koja je primala samo alfakalcidiol, u području slabinske kralježnice (13,3% prema 2,6%) i vrata femura (5,2% prema 1,9%). Nakon 36 mjeseci, učestalost bolesnika s novim prijelomima kralježaka bila je značajno manja u grupi koja je primala ibandronat u odnosu na grupu koja je primala alfa-kalcidiol (8,6% prema 22,8%). Bolesnicima koji su primali ibandronat parenteralno (iv.) značajno je smanjena bol u križima i gubitak na tjelesnoj težini.

Zaključno se može reći da su rizedronat i alendronat najprimjenjivaniji bisfosfonati. FDA je odobrio rizendronat u dozi 5 mg/dan u prevenciji i liječenju osteoporoze izazvane glukokortikodima, dok je alendronat u dozi 5 mg/dan (za žene 10 mg) odobren za liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima u odraslih koji imaju smanjen BMD. Vjerojatno će uskoro i tjedni pripravci (alendronat 70 mg i rizedronat 35 mg) također ući u smjernice za liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.

Paratiroidni hormon (PTH)

Paratiroidni hormon je prvi anabolički lijek za liječenje osteoporoze. Intermitentno potkožno primijenjen, PTH povećava gustoću kosti, obnavlja mikroarhitekturu i povećava veličinu kosti. Lane i suradnici su tijekom 12 mjeseci proveli prospektivnu studiju radi ocjene učinkovitosti paratiroidnog hormona (PTH 1-34) u dnevnoj dozi od 25 µg, u prevenciji osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima u 51 žene u postmenopauzi, kojima je koristilo hormonsko nadomjesno liječenje, a koje boluju od kronične upalne reumatske bolesti i prethodno su tijekom 12 mjeseci liječene glukokortikoidima.[79] Rezultati su pokazali značajan porast BMD-a slabinske kralježnice u liječenoj grupi (11%) u odnosu na grupu liječenu estrogenima (1,7%). Sukladne tomu bile su i promjene biljega koštane pregradnje. U postterapijskom razdoblju praćenja bolesnica porast BMD-a se održao 1 godinu nakon prekida terapije.[80] U tom je razdoblju primijećen i porast vrijednosti BMD-a kuka ukupno i vrata femura u odnosu na ispitanike liječene samo estrogenima (kuk ukupno – 4,7% prema 1,3%; vrat femura – 5,2% prema 2,6%). U istom je istraživanju određivana veličina poprečnog presjeka kralješka uporabom kompjutorizirane kvantitativne tomografije te je nakon jedne godine liječenja primjenom PTH povećanje presjeka bilo 4,8%, a bilo je statistički značajno i jednu godinu nakon prekida liječenja (2,6% u odnosu na početnu).[81]



* odgovarajuća fizička aktivnost, prestanak pušenja, odgovarajući unos kalcija i vitamina D itd.
adequate physical activity, smoking cessation, adequate intake of calcium and vitamin D etc

** Doza prednizona ili ekvivalent/Prednisolone or equivalent dose

Kratice/Abbreviations:

DEXA – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka/dual energy x-ray absorptiometry; RDG/RTG – rendgen/x-ray

Slika 1. *Prijedlog postupnika prevencije i liječenja osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima*

Figure 1. *Flow chart proposition for prevention and treatment guidelines of glucocorticoid-induced osteoporosis*

Prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima

Iako su uzroci sekundarne osteoporoze brojni, jedna od najvažnijih je ona uzrokovana glukokortikoidima.[82] Na slici 1. prikazan je prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima. Najvažniji elementi o kojima treba voditi računa jesu dnevna doza GK i prisutnost čimbenika rizika kao što su spol, dob te prethodne frakture i vrijednost BMD-a. U bolesnika koji imaju upalnu reumatsku bolest, a napose reumatoidni artritis, treba imati na umu da je osteoporoza teža u onih s izrazitom upalnom aktivnošću bolesti, u nepokretnih bolesnika te u onih s malom tjelesnom težinom.[83,84] Bolesnici (i liječnici) trebaju biti svjesni potrebe provođenja općih mjera liječenja i prevencije osteoporoze, što uključuje uklanjanje faktora rizika od osteoporoze (npr. pušenje, konzumacija alkohola) i poticanje korisnih aktivnosti (npr. prikladne tjelovježbe). Bolesniku treba objasniti nužnost unošenja primjerene količine kalcija u organizam, što se u prvom redu postiže inzistiranjem na mliječnoj prehrani, odnosno prehrani bogatoj kalcijem. No, primjeren unos kalcija (1000–1500 mg/dan) može se osigurati i uzimanjem komercijalnih pripravaka kalcija. Dnevni unos 400–800 IJ vitamina D pospješuje prevenciju razvoja osteoporoze. Vitamin D može se uzimati zasebno ili u fiksnim kombinacijama s kalcijem. Prevencija prijeloma, kao najvažnijih posljedica osteoporoze, odnosi se i na prevenciju svih čimbenika koji mogu utjecati na stabilnost i ravnotežu (npr. snaženje mišića, pomagala za hod, uklanjanje arhitektonskih barijera, racionalna uporaba lijekova – napose antihipertenziva i sedativa).

Važno je što ranije započeti farmakoterapiju (u užem smislu), a napose u ranije spomenutih rizičnih bolesnika (visoka doza GK, prethodne frakture, menopauza i andropauza).

Dobra podnošljivost i učinkovitost, bisfosfonate čini lijekom izbora u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.[85] Držimo da bi liječenje trebalo započeti u bolesnika čija je T-vrijednost lošija od –1,5, a ako je T-vrijednost bolja od –1,5 preporučiti kontrolu BMD-a nakon 1 godine. Uz T-vrijednost bolju od –1,5 treba utjecati na očuvanje/stjecanje životnih navika korisnih za zdravlje skeleta te kontrolirati BMD u razdobljima od 3 do 5 godina. Važno je upozoriti žene u generativnoj dobi da bisfosfonati prelaze placentu te da mogu utjecati na pregradnju skeleta fetusa, pa se zbog toga lijekovi ove grupe ne smiju propisivati trudnicama.[86]

Praktične nedoumice koje su zajedničke do sada publiciranim smjernicama stručnih društava raznih zemalja tiču se granične vrijednosti T na kojoj bi trebalo početi farmakoterapiju glukokortikoidne osteoporoze u osobe bez drugih rizika. Konsenzus u Velikoj Britaniji predlaže kao graničnu vrijednost T lošiju od –1,5, a Američko reumatološko društvo vrijednost T lošiju od –1,0.[43,55]

Također ne postoji zajednički stav glede rendgenskog snimanja prsne i slabinske kralježnice. Noviji radovi govore da i prevalentni (a klinički nezamijećeni) prijelomi povećavaju rizik od novih vertebralnih i ostalih fraktura, a povezani su i s povećanim morbiditetom i mortalitetom.[87–90] Stoga bi bilo racionalno bolesnicima s povišenim rizikom od osteoporoze učiniti radiološku obradu torakalne i slabinske kralježnice.

* * *

Nesumnjivo jest da materijalna ograničenost zdravstvenih fondova nameće potrebu racionalnog propisivanja lijekova. Poznavanje činjenica koje utječu na znatno brži razvoj osteoporoze u bolesnika koji primaju glukokortikoide te poznavanje optimalnih farmakoterapijskih mogućnosti preduvjet su donošenja stručnog mišljenja za liječenje ovog oblika osteoporoze. Sukladno navedenim činjenicama, kao i specifičnostima koje se odnose na našu populaciju i objektivne mogućnosti zdravstvenog sustava, potrebno je donijeti hrvatski nacionalni konsenzus. Podaci i stavovi navedeni u ovom članku kao prijedlozi za prevenciju i liječenje trebali bi pomoći u donošenju takvoga konsenzusa i u oblikovanju pravilnijeg pristupa bolesnicima koji se liječe glukokortikoidima.

LITERATURA

1. *Cushing H*. Basophil adenomas of the pituitary body. J Nerv Ment Dis 1932;76:50–6.
2. *Meunier PJ*. L'ostéoporose cortisonique. Rev Rheum 1994;61:797–800.
3. *Van Staa, Leufkens HG, Cooper C*. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporosis Int 2002;13:777–87.
4. *Lukert BP, Raisz LG*. Glucocortioid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med 1990;112:352–64.
5. *Locascio V, Bonucci E, Imbimbo B i sur*. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. Bone Miner 1990;8:39–51.
6. *Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ i sur*. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. Calcif Tissue Int 1993;52:5–9.
7. *Buckley LM, Hillner BE*. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. J Rheumatol 2003;30:132–8.
8. *Reid IR, Heap SW*. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. Arch Intern Med 1990;150: 2545–8.
9. *Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE*. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. Br Med J 1996;313:344–6.
10. *Steinbach M, Burge R, Thompson A, i sur*. Use of corticosteroids increases risk of fracture. Osteoporosis Int 2000;11:S114.
11. *Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Leat C, Melton III LJ i sur*. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Mineral Res 2004;19:893–9.
12. *Van Staa TP, Leufkens HG, Abenheim L, Zhang B, Cooper C*. Oral corticosteroids and fracture risk. J Bone Miner Res 2000,15:993–1000.
13. *Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C*. Bone density treshold and other predictors of vertebral fractures in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2003;48:3224–9.
14. *Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM i sur*. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med. 2001;345:941–7.
15. *Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G i sur*. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled trial. J Rheumatol 2004;31:1083–7.
16. *Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P*. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. Ann Rheum Dis 2004;63:940–944.
17. *Adinoff AD, Hollister JR*. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983;309:265–8.
18. *Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R*. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995;54:801–6.
19. *Verstraeten A, Dequeker J*. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis 1986;45:852–7.
20. *Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M*. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:615–20.
21. *Copper C, Coupland C, Mitchell M*. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. Ann Rheum Dis 1995;54:49–52.
22. *Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF*. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. Osteoporosis Int 1992;2:103–5.
23. *Zelissen PM, Crough RJ, Van Rijk PP, Raymarkers JA*. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. Ann Intern Med 1994;120:207–10.
24. *Orcel P*. Glucocorticoid-induced osteoporosis: novel approaches. Rev Rheum 1997;64:629–37.
25. *Manelli F, Bossini S. Bugari G*. Chronic glucocorticoid treatment alters the spontaneous pulsatile parathyroid hormone (PTH) secretory pattern in humans. Proceedings of the 83rd Annual meeting of the Endocrine Society, Denver, CO, 2001, str. 125.

26. *Rubin MR, Bilezikian JP*. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: A re-examination of the evidence. Clinical Endocrinol Metabol 2002;87:4033–41.
27. *Sambrook P, Lane NE*. Corticosteroid osteoporosis. Balliere's Best Practice and Research. Clin Rheumatol 2001;15:401–13.
28. *Pereira RC, Delany AM, Canalis E*. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell diferentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. Bone 2002;30:685–91.
29. *Weinstein RS, Nicholas RW, Manologas SC*. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid induced osteonecrosis of the hip. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2907–12.
30. *Pereira RMR, Delany AM, Canalis E*. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblast in culture. Bone 2001;28:484–90.
31. *Cooper MS*. Sensitivity of bone to glucocorticoids. Clin Sci (London) 2004;107:111–23.
32. *Legraux-Gerot I, Cortet B*. L'ostéoporose cortisonique: nouvelle données pathogeniques, nouvelles modalités therapeutiques. Réflex Rheumatol 2003;7:32–7.
33. *Dalle Carbonare L. Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ*. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16:97–103.
34. *Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, i sur*. Altered trabecular architecture induced by glucocorticoids: a bone histomorphometric study. J Bone Miner Res 1996;11:676–85.
35. *Sambrook PN, Hughes DR, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS*. Osteocyte viability with glucocorticoid treatment: relation to histomorphometry. Ann Rheum Dis 2003;62:1215–17.
36. *Canalis E*. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2003;15:454–7.
37. *Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y*. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclasts progenitors for differentiation into osteoclasts. J Biol Chem 2003;278(45):44667–74.
38. *Catagi B, Tabarin A, Basse-Cathalinat B, Ducassou D, Roger P*. Development of bone mineral density after cure of Cushing's syndrome. Ann Endocrinol 1996;57:203–8.
39. *Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA*. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. Ann Intern Med 1993;119:963–8.
40. *Rizzato G, Montemurro L*. Reversibilty of exogenous corticosteroid-induced bone loss. Eur Resp J 1993;6:116–9.
41. *Luengo M, Picado C, Rio LD, Guanabens N, Monserrat JM, Setain J*. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. Thorax 1991;46:803–6.
42. *Fitzpatrick LA*. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002; 77:453–68.
43. *Eastell R, Reid DM, Compston J i sur*. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. J Intern Med 1998;244:271–92.
44. *Yeap SS, Hosking DJ*. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology 2002;41:1088–94.
45. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectivness analysis. Osteoporosis Int 1998;8:1S–88S.
46. *McIlwain HH*. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management. Preventive Med 2003;36:243–9.
47. *Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH*. Altered mineral metabolism in glucocortiocid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. J Clin Invest 1979;64:655–65.
48. *Meys E, Terraux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ*. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. Osteoporosis Int 1993;3:322–9.
49. *Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F i sur*. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-years follow-up. J Rheumatol 1996;23:995–1000.
50. *Dykman TR, Haralson KM*. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in subjects with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1984;27:1336–43.
51. *Sambrook P, Birmingham J, Kelly P i sur*. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. N Engl J Med 1993;328:1747–52.
52. *Sambrook PN, Kotowitz M, Nash P i sur*. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronat plus calcium. J Bone Miner Res 2003; 18:919–24.
53. *Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY*. Efficacy of alphacalcidiol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporosis Int 2004;15:301–10.
54. *Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT*. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic approach. Arthritis Rheum 1999;42:1740–51.
55. *Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM*. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to the low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1996;125:961–8.
56. *Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W i sur*. Prophylactic use of alfacalcidiol in corticosteroid-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 1999;9:75–81.
57. *de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW*. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporosis Int 2004;15: 589–602.
58. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. Arthritis Rheum 2001;44:1496–1503.
59. *Ringe JD, Welsel D*. Salmon calcitonin in the therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. Eur J Clin Pharmacol 1987;33:35–9.
60. *Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ i sur*. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Br J Rheumatol 1997;36:255–9.
61. *Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P i sur*. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Calcif Tissue Int 1996;58: 73–80.
62. *Cranney A, Welch V, Adachi JD i sur*. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review): The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software, 2000.
63. *Mulder H, Struys A*. Intermittent cyclic etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. Br J Rheumatol 1994;33:348–50.
64. *Sato S, Ohosone Y, Suwa A i sur*. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese women with connective tissue disease: 3 year followup. J Rheumatol 2003;30 (12):2673–9.
65. *Adachi JD, Cranney A, Goldsmith C i sur*. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. J Rheumatol 1994;21:1922–6.
66. *Roux C, Oriente P, Laan R i sur*. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1128–33.
67. *Pitt P*. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. Thorax 1998;53:351–6.
68. *Adachi JD, Kenneth GS, Delmas PD i sur*. Two-years effect of alendronate on bone mineral densitiy and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. Arthritis Rheum 2001;44:202–11.
69. *Yilmaz L, Ozoran K, Gunduz OH, Ucan H, Yucel M*. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. Rheumatol Int 2001;20:65–9.
70. *Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA*. Resistence exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2003; 22:1082–90.
71. *Cohen S, Levy RM, Keller M i sur*. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999;42:2309–18.
72. *Reid DM, Hughes RA, Laan R i sur*. Efficacy and safety of daily risendronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Mineral Res 2000;15:1006–13.
73. *Wallach S, Cohen s, Reid DM i sur*. Effect of risendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. Calcif Tissue Int 2000;67:277–85.
74. *Dougherty JA*. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Ann Pharmacother 2002;36:512–6.
75. *Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK*. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (ADP). Lancet 1998;1:143–6.
76. *Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer PJ*. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: A prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. J Bone Mineral Res 2001;16:104–11.
77. *Nzeusseu A, Houssiau A, Depresseux G, Devogelaer JP*. Oral pamidronate prevents spine bone loss in premenopausal female patients suffering from connective tissue disease treated with high doses of glucocorticoids. Osteoporosis Int 2004;14:129.
78. *Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F*. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. Osteoporosis Int 2003;14:801–7.
79. *Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD*. Parathyreoid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced os-

teoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. Clin Invest 1998;102:1627–33.
80. *Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD*. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoids-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 2000;11:434–42.
81. *Rehman Q, lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE*. Daily treatment with parathyreoid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 2003;14:77–81.
82. *Orlic ZC, Raisz LG*. Causes of secondary osteoporosis. J Clin Densitom 1999;2:79–92.
83. *Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P*. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:23–7.
84. *Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK*. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Register. Arthritis Rheum 2000;43: 2776–84.
85. *Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT*. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. J Bone Miner Res 2002;17:1512–26.
86. *Franchimont N, Canalis E*. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. Autoimmun Rev 2003;2:224–8.
87. *Nevit MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K i sur*. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann Intern Med 1998;128:793–800.
88. *Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR*. Prevalent vertebral deformities predict hip and new vertebral deformities but not wrist fractures. J Bone Miner Res 1999;14:821–8.
89. *Melton III LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL*. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporosis Int 1999;10:214–21.
90. *Hasserius R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O*. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. Osteoporosis Int 2003:14:61–8.

Vijesti
News

Croatian Pediatric Orthopaedic Society of Croatian Medical Association
&
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine and
Clinical Hospital Center, Zagreb University

under auspices of:
Pediatric **O**rthopaedic **S**ociety of **N**orth **A**merica

are organizing

POSNA – CROATIA OUTREACH COURSE

Cavtat/Dubrovnik – Hotel Croatia
September 18 – 21, 2005

Organizing Committee:
Doc. Dr. Darko Antičević (Croatia), Dr. Marko Bergovec (Croatia), Dr. Tomislav Đapić (Croatia), Prof. Dr. Dubravko Orlić (Croatia), Prof. Mario Turi, MD (USA), Sanja Vukov-Colić, B. Sc. Econ. (Croatia)

Topics:
Skeletal Dysplasia, Foot, Hip, Cerebral Palsy, Congenital Limb Anomalies, Spine, Bone Tumours, Trauma

Course objective:
- to provide a forum for exchange the best available knowledge in selected areas of pediatric orthopaedics,
- to create stimulating and learning environmental for all participants,
- to disseminate current concepts in the care and treatment for children with orthopaedic problems,
- to bring together distinguished speakers from both sides of the Atlantic

Who should attend?
- residents in orthopaedic surgery,
- fellow in pediatric orthopaedics,
- young orthopaedic surgeons,
- all orthopaedic surgeons who have interest in pediatric subspeciality.

Faculty:
Doc. Darko Antičević – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prim. Dr. Boštjan Baebler – University of Ljubljana, University Medical Center, Ljubljana, SLOVENIA
Prof. Pavel Dungl – Orthopaedic Clinic Bulovka, Prague, CZECH REPUBLIC
Dr. Tomislav Đapić – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prof. Franz Grill – Orthopaedic Hospital Speising, Vienna, AUSTRIA
Prof. Kamal Ibrahim, MD – Loyola University, Chicago ILL. USA
Prof. Wallace B. Lehman, MD – New York University School of Medicine, NY.NY. USA
Prof. Joško Marušić, Special Guest (non-medical lecture), Academy of Fine Arts, Zagreb, CROATIA
Prof. Dubravko Orlić – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prof. Kit M. Song, MD – Children's Hospital & Medical Center, Seattle, WA, USA
Prof. Mario Turi, MD – Eastern Tennessee State University, School of Medicine, Johnson City, TN, USA

Information and registration:
»SPEKTAR HOLIDAYS«, Tkalčićeva 15, 10000 Zagreb, CROATIA,
Phone: + 385 1 4819 300, + 385 1 4840 803, Fax: + 385 1 4839 982, E-mail: pco1@spektar-holidays.hr

KLUB HRVATSKIH BRANITELJA IZ DOMOVINSKOG RATA LIJEČENIH OD PTSP-a KAO OBLIK PSIHOSOCIJALNE REHABILITACIJE

THE CLUB OF CROATIAN WAR VETERANS TREATED FOR PTSD AS A FORM OF PSYCHOSOCIAL REHABILITATION

ELVIRA KOIĆ, PAVO FILAKOVIĆ, LANA MUŽINIĆ, SNJEŽANA VONDRAČEK, SANEA NAĐ*

Deskriptori: Posttraumatski stresni poremećaji – rehabilitacija; Socijalna adaptacija; Grupe samopomoći; Branitelji; Rat; Hrvatska

Sažetak. Za poratno razdoblje specifični su pacijenti s kompleksnim poremećajima koji imaju povećanu potrebu za psihijatrijskom zaštitom, što potiče organiziranje dopunskih, izvanbolničkih aktivnosti na području mentalnog zdravlja. Autori prikazuju svoja iskustva s radom u Klubu hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata liječenih od posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP-klub), stečenog sustavnim djelovanjem na načelima socioterapijske zajednice, sustavnog obiteljskog pristupa i samopomoći. Klub PTSP jedno je od mogućih socioterapijski i rehabilitacijski prilagodljivih rješenja problema te pravi izbor organizacije i provođenja preventivnih i rehabilitacijskih programa za određene visokorizične skupine pacijenata.

Descriptors: Stress disorders, post-traumatic – rehabilitation; Social adjustment; Self-help groups; Veterans; War; Croatia

Summary. For the period after the war patients with complex disorders are specific. Their increased need for psychiatric protection stimulates people to organize additional, outpatient activities in the mental health area. The authors present their experiences of working in the Club of Croatian War veterans treated for PTSD (the PTSD Club) and the positive therapeutic effect of systematic work upon the principles of sociotherapeutic community, systematic family approach, and self-help. The PTSD club is one of possible problem solutions, and the right choice of how to organize and conduct preventive and rehabilitative programs for high-risk groups of patients.

Liječ Vjesn 2005;127:44–47

Rat je globalna katastrofalna trauma, kojemu je jedna od najčešćih posljedica kronični posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), psihički i neurofiziološki odgovor na izloženost stresogenom događaju katastrofalne prirode koja prelazi granice uobičajenoga ljudskog iskustva pa zahtijeva specifičan pristup.[1–3] Od samog početka ratnih događanja u Hrvatskoj, tijekom 1991. i 1992. godine, liječnici, psihijatri i psiholozi uključivali su se kao dobrovoljci u vojne postrojbe i na prvim crtama aktivno pridonosili zaštiti vojnih i civilnih sudionika.[4] Stečena znanja i praktična iskustva rezultirala su sustavnim radom na svim razinama prevencije.[5–7] Turbulentna ratna situacija dovodi do važnih promjena u pobolu na planu mentalnog zdravlja u obliku promijenjenog i povećanog broja korisnika usluga psihijatrijskih službi sa specifičnim duševnim poremećajima zbog čega je nužno prilagoditi terapijske pristupe. Zbog toga su putem vladinih i nevladinih organizacija izvan zdravstvenog sustava mnogih zemalja stvoreni tzv. izvanbolnički rehabilitacijski programi.[8–11] Na primjer »American Lake PTSD Program«,[12] nizozemski »Centar 45«,[13] australski nacionalni centar za PTSD,[14] kanadski »Canadian Foundation For Trauma Research and Education – C.F.T.R.E«,[15] a vijetnamski veterani SAD-a još su 1979. g. otvorili prvi Centar za veterane.[16,17] U Hrvatskoj je tijekom 1993. godine Vladin operativni stožer imenovao Psihijatrijski odjel KB Dubrava Nacionalnim centrom za psihotraumu, gdje je kreiran Nacionalni program psihosocijalne pomoći sudionicima i stradalnicima iz Domovinskog rata, koji se uspješno provodi od 1995. godine, a Vlada Republike Hrvatske prihvatila ga je 1999. godine.[18–21]

Klub je socioterapijski oblik rehabilitacije koji se razlikuje od grupe samopomoći i socioterapijske zajednice po tome što su nositelji aktivnosti sami njegovi članovi, liječeni bolesnici. Može se osnovati i pri bolnici, no uglavnom se potiče izvanbolničko organiziranje u obliku samostalne institucije.[22] Ugođaj u klubu sličniji je uvjetima života u otvorenoj zajednici. Društvena sredina i odgovornost za sva događanja na članovima su kluba, što se razlikuje od pasivne terapijske atmosfere. Prihvaćaju se susreti članova izvan kluba, uključuju se i druge osobe, što sve povećava vezu sa stvarnošću i uklanja preosjetljivost i sklonost izolaciji. Klupski način rehabilitacijskog djelovanja jedan je od najboljih načina za primjenu integralnoga socioterapijskog pristupa.[23] Razvija se osjećaj pripadnosti, smanjuje anksioznost, uklanja izolacija, preosjetljivost, smanjuje stigmatizacija, a utječe se i na ostvarenja suicidalnih ideja u pacijenata s PTSP-om tako što ih oni mogu kontrolirati, a suicidalno ponašanje odgađaju te nema očitovanja koje bi zahtijevalo intenzivni tretman.[24,25]

Rezultati aktivnosti u Virovitičko-podravskoj županiji

S obzirom na veličinu populacije obuhvaćene ratnim stradanjima na području Virovitičko-podravske županije očekivano se pojavio velik broj osoba s pojačanim potrebama za psihijatrijskom pomoći. Od 1997. do 2000. godine, od svih pregledanih pacijenata bilo je 66,8% muškaraca, a 33,2% žena. Dioba pacijenata prema radnom statusu pokazala je premoć radno aktivnog stanovništva (aktivni, vojnici, obrtnici), s ukupnom

* **Psihijatrijski odjel, Opća bolnica Virovitica** (mr. sc. Elvira Koić, dr. med.; Snježana Vondraček, dr. med.; Sanea Nađ, dr. med.), **Klinika za psihijatriju, Klinička bolnica Osijek** (Pavo Filaković, dr. med.), **Psihijatrijska bolnica Vrapče** (Lana Mužinić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. E. Koić, Psihijatrijski odjel Opće bolnice Virovitica, Gajeva 21, 33 000 Virovitica

Primljeno 23. siječnja 2002., prihvaćeno 27. listopada 2004.

učestalošću od 65%, a potom umirovljenika, s učestalošću od 20%. Poljoprivrednici su zastupljeni s 5%, a nezaposleni s preostalih 10%. Raščlambom dobivenih podataka prema vodećoj dijagnozi, postavljenoj prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti ICD-10,[3] pokazalo se kako su među svim pregledanim osobama oboljeli od PTSP (F43.1) zastupljeni od 28,5% do 41,3% kod muške populacije pacijenata, a kod žena sa svega 2,8%.

Pacijenti s PTSP-om prevladavali su u odnosu na ostale dijagnostičke kategorije. Na drugome mjestu po zastupljenosti bio je depresivni poremećaj (F32), s 15,7%, a posebno promatran kod ženske populacije s 30%. Treće mjesto zauzimali su psihotični poremećaji (F20-F25), ukupno zastupljeni s 12,9%, četvrto sindromi demencije s ukupno 7%, te sindrom kroničnog umora (MKB šifra F48) sa 6,8% u ukupnom zbroju. Bolesti ovisnosti, tj. dominantno alkoholizam, bile su na petom mjestu, zastupljene ukupno sa 6,2%, a u muškoj populaciji s 8,6%.

Zapažanje o prevlasti kroničnog PTSP-a nad ostalim dijagnostičkim kategorijama (od 28,5% do 41,3% kod muške populacije pacijenata) sukladno je podacima iz domaće i strane literature, prema kojoj je to očekivana poratna pojava.[26,27] Rezultati retrospektivnih epidemioloških studija, prema DSM-IV, kazuju da se prevalencija PTSP-a za rizične skupine kao što su vojni veterani i žrtve nasilja kreće od 3 do 58%.[2] U istraženom uzorku prevalencija PTSP-a za žene iznosila je 2,8%. Kulka i suradnici navode da je deset godina nakon završetka rata prevalencija PTSP-a za muškarce 15,2%, za žene 8,5%, no kada izdvoje samo one vijetnamske veterane koji su bili sudionici teških borbi, onda je iznosila 36%. U veterana britanske vojske koji su bili sudionici Falklandskog rata PTSP je nađen u 22%.[28]

Komar i Vukušić na velikom su uzorku od 3217 hrvatskih veterana (s pomoću The Mississippi Scale for combat-related PTSD – (M-PTSD) i Watson PTSD Interview) zabilježili postojanje PTSP-a u 16,2% veterana, a za daljnjih 25% ocijenili su da imaju parcijalni PTSP.[29] Zbog stalnog povećanja ukupnog broja pacijenata psihijatrijske ambulante (od 3019 vanjskih pacijenata 1997. godine, do 5320 vanjskih pacijenata 1999. godine) tretman ratnih veterana oboljelih od PTSP-a nametnuo se kao primarni problem. Liječenje je prvo provođeno u bolničkom okruženju, standardnim programima, psihofarmakoterapijom, individualnim psihoterapijskim tehnikama i grupnim tehnikama organiziranim na načelima socioterapijske zajednice, uz prisutnost terapeuta. Osnovni ciljevi takvog načina rada bili su prorada traume, ublaženje akutnih psihičkih smetnji, pokušaj integracije negativnih i pozitivnih posljedica traume, uključivanje bolesnika u vlastito liječenje, učenje novih obrazaca socijalno prihvatljivog ponašanja i što efikasnijeg rješavanja problema u međuljudskim odnosima. Takve terapijske ciljeve preporučili su i stručnjaci u liječenju PTSP-a, uz poštivanje socijalno-psihijatrijskih učenja o nedjeljivosti psihičkog poremećaja od socijalne sredine.[18,30,31] Nastojalo se postići usklađivanje emocionalnih potreba i sposobnosti oboljelog u obnavljanju obiteljskog, socijalnog i radnog funkcioniranja i općenito podizanju kvalitete života.[32–34]

Takav rad bio je ograničen na mali broj hospitaliziranih pacijenata. Porast broja ambulantnih pacijenata se nastavljao, time i preopterećenost terapeuta, što je nametnulo potragu za drugim rješenjima. Sredinom 1997. godine osnovana je prva srednje velika skupina, zamišljena kao analitička psihoterapijska miješana skupina osoba liječenih od kroničnog PTSP-a i osoba liječenih od drugih neurotskih poremećaja. Članovi skupine sastali su se ukupno trideset puta.[35] Branitelji su počeli dolaziti na sastanke u velikom broju, uz inzistiranje na homogenosti skupine, bez »civila«, što odgovara iskustvima koja su zapazili i strani centri za liječenje psihotraumatiziranih ratnih veterana. Upravo je homogenost skupina bitan uvjet uspješnosti terapijskih programa.[11–15] To je ostvareno sredinom 1998. godine, u obliku triju srednje velikih skupina veterana. Zbog brige za zdravlje supruga, ali i kao pacijenti, postepeno se pojavljuju supruge oženjenih članova skupine, pa je za njih, krajem 1998. godine, organizirana specifična homogena psihoterapijska skupina koja se do danas sastaje jedanput na mjesec. Kako su još 1992. godine naglasile Moro i Franciškovi, uključenje obitelji je na prvome mjestu kod pružanja pomoći traumatiziranim veteranima.[36–38] Pokušaj organiziranja skupine samopomoći (self-help grupe),[16,17,22] ocijenjen je neuspješnim jer pacijenti nisu željeli niti uspijevali samostalno voditi sastanke, stalno tražeći prisutnost terapeuta i njegovo posredovanje pri rješenju brojnih manjih ili većih problema. Pojavio se i novi prateći problem – neprestano je rastao broj veterana koji su nakon bolničkog liječenja i stabilizacije uz psihofarmakoterapiju te individualnog tretmana dolazili u fazu potrebe za rehabilitacijom. Sredinom 1999. godine bilo ih je oko 300, a uključenih supruga oko 150. Između svih modela dodatnih, izvanbolničkih aktivnosti koje sadržavaju i rehabilitacijski program, izabran je klub kao organizacijsko rješenje koje je moglo zadovoljiti tako nastale potrebe. Članovi su registrirali klub za područje cijele županije pod nazivom Klub hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata liječenih od PTSP-a (PTSP-klub), kao samostalnu udrugu u Županijskom registru udruga i time stekli pravo na provedbu svog programa koji su kreirali uz pomoć stručnog voditelja, dotadašnjeg terapeuta. Osnovni cilj rada kluba postizanje je najvišeg mogućeg stupnja rehabilitacije psihičkih, socijalnih, profesionalnih i tjelesnih funkcija oboljelih osoba, sa svrhom sprječavanja invalidnosti ili napredovanja već stečene invalidnosti te resocijalizacije oboljeloga. Klub je osnovan po uzoru na Klub ratnih veterana »3. travnja 1992.« iz Valpova, koji djeluje od 1996. godine.[23] Početni osobni angažman psihijatra postupno je doveo do osnivanja nekoliko stručnih timova koji danas sudjeluju u kreiranju, vođenju i ostvarenju različitih rehabilitacijskih programa na području Virovitičko-podravske županije.

Klub je vezan uz redovite aktivnosti pokretne stručne ekipe za psihosocijalnu pomoć Ministarstva hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata u okviru Nacionalnog programa psihosocijalne pomoći stradalnicima i sudionicima Domovinskog rata.[19,20] U 2001. godini PTSP-klub je imao 301 evidentiranog člana. Najveći broj činili su razvojačeni hrvatski branitelji (50%) i njihove supruge (22%), zatim ratni vojni invalidi (20%) i njihove supruge (8%) (tablica 1).

Klupske aktivnosti odvijaju se bez prekida tijekom cijele godine. Problemi se javljaju uglavnom zbog psihičkih poremećaja koji se pojavljuju kao komorbiditetni uz osnovni posttraumatski stresni poremećaj. Najčešće su to depresivni poremećaj, alkoholizam i druge ovisnosti, što odgovara opservacijama opisanim u literaturi.[34,39,40] Na uzorku koji su činili članovi Kluba, 21,9% ispitanika imalo je izražen problem alkoho-

Tablica 1. *Sastav članova PTSP-kluba Virovitica, 2001. godine (učestalost %)*
Table 1. *Structure of the PTSD Club in Virovitica, in 2001 (frequency %)*

Članovi kluba Members of the PTSD-Club	N	%
Razvojačeni veterani Demobilized veterans	149	50
Supruge razvojačenih veterana Wifes of the demobilized veterans	67	22
Ratni vojni invalidi Disabled veterans	60	20
Supruge ratnih vojnih invalida Wifes disabled veterans	25	8
Ukupno / Total	301	100

lizma, a 4,7% ovisnosti o opijatima. Zbog toga je 2000. godine osnovan Klub liječenih alkoholičara u koji su uključene uglavnom obitelji veterana s problemom ovisnosti. Članovi PTSP-kluba Virovitica izabrali su geslo »Čovjek je čovjeku lijek«, pod kojim pokušavaju ostvariti svoje ciljeve, prije svega usmjeriti članove na susretanje, tj. jednih na druge. Tako se barem djelomično mijenjaju sadržaji mišljenja, govorenja i snova i pronalazi smisao proživljenih patnji i stradanja.

Svaka nagla promjena, opasnost, potreba za prilagodbom, krizna situacija, može dovesti do stresnih reakcija u cijelom obiteljskom sustavu.[38] Traumatizirana obitelj bori se za oporavak od oštećenja i pokušava se nositi s posljedicama koje je trauma donijela. Češće je riječ o jednom traumatiziranom članu u kojeg se razvio neki od patoloških odgovora na traumu. Zbog poremećaja od kojeg pati, karakteristika tog poremećaja i same činjenice nefunkcionalnosti, posljedice traumatizacije prenose se na cijelu obitelj i ravnoteža sustava se značajno poremeti.[41] Kad je riječ o traumatiziranom muškarcu, funkcionalna socijalna potpora koju daje obitelj od manjeg je značenja nego strukturalna (ona koju daje društvo). Ako ova prva ostane jedina, a to je često slučaj s veteranima (umirovljeni veteran bez zaposlenja), koliko god velika bila, neće nadomjestiti osjećaj socijalne odbačenosti kod veterana koji tada otežano održava svoju ulogu u obitelji. Svojom izuzetnom osjetljivošću frustrira ostale, a povlačenjem smanjuje komunikaciju.[42] Istraživanja provedena u Izraelu na skupini žena veterana Libanonskog rata pokazuju da se supruge traumatiziranih veterana znatno češće susreću s konfliktima i rigidnošću u obiteljskom funkcioniranju i imaju brojne psihološke probleme, između ostalog i sekundarnu traumatizaciju koju je opisao Figley.[43–45] U supruga oboljelih veterana mogu se razviti somatizacije u obliku niza bolnih sindroma, a mogu pribjeći smanjivanju tjeskobe pojačanom potrošnjom alkohola, lijekova, duhana ili droga, što se javlja kao posljedica oslobađanja od emotivne napetosti kad se ne može naći prikladnije izražavanje.[46] Reaktivna depresija i tjeskoba mogu nastati kao posljedica nedovoljne učinkovitosti žalovanja, tj. u situacijama gubitka voljenog objekta. U ovim situacijama suprug kao da je izgubljen, on nije ista osoba kao prije.[47] Djeca rastu uz promijenjene, često udaljene i agresivne očeve, ali i majke koje premorene pružanjem potpore i same postaju sve manje funkcionalne. Otud poticaj za planiranje i provedbu programa namijenjenih djeci i suprugama, članovima obitelji veterana.[48–50] Od uspostavljanja kluba ne smanjuje se broj članova koji su redoviti na tjednim sastancima, a uključuje se i sve veći broj članova obitelji.

Zaključak

Klub razvija osjećaj pripadnosti, smanjuje anksioznost, izolaciju, stigmatizaciju i suicidalno ponašanje. Članovi kluba spontano izoliraju one koji ne mogu kontrolirati štetne navike i otvoreno razgovaraju o problemima ovisnosti. Uključenje u Nacionalni program psihosocijalne pomoći omogućuje dobivanje djelotvorne pomoći tima stručnjaka, čime klub dobiva multimodalnu, multidisciplinarnu dimenziju pristupa. Uključenje supruga veterana koje na sastanke dovode djecu usmjerava aktivnosti na obitelj.

Načelo socioterapijske zajednice pokazalo se pravim izborom organizacije i provedbe preventivnih i rehabilitacijskih programa za određene skupine kroničnih duševnih bolesnika, a klub se dokazao kao kvalitetni način za provedbu rehabilitacije ratnih veterana oboljelih od PTSP-a, uz aktivnu prevenciju rizičnih ponašanja.

Klub je socioterapijska metoda kojom se može učinkovito integrirati biomedicinski i psihoterapijski pristup sukladno biološkoj, emocionalnoj kognitivnoj i socijalnoj kompleksnosti svakog pojedinca.

LITERATURA

1. *Davidson JRT.* Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. U: Kaplan HI, Sadock BJ, ur. Comprehensive textbook of psychiatry, Sixth edition, Volume 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995, str. 1227–1236.
2. Američka psihijatrijska udruga: Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje, međunarodna verzija. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1996, str. 435–440.
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1992.
4. *Jukić V*. The position of psychiatry and psychology in the 1991/1992 war in Croatia. Psychologische Beiträge 1992;3–4:215.
5. *Havelka M, Krizmanić M*. Psihološka i duhovna pomoć pomagačima. Zagreb: Dobrobit; 1995.
6. *Koić O, Delalle Žebić M, Bosnić D*. Psychic disorders among Croatian soldiers from the east Slavonian front hospitalised in the Psychiatric Clinic Osijek. Psychologische Beiträge 1992;3–4:270.
7. *Filaković P, Barkić J, Mandić N*. Mental disorders in Croatian soldiers in outpatient treatment at East-Slavonian battlefield. Psychologische Beiträge 1992;3–4:250.
8. *Sarason IG, Sarason RB, Shearn EN*. Social support as an individual difference variable: Its stability, origins and relational aspects. J Personal Soc Psychol 1986;50:845–55.
9. *Štrkalj-Ivezić S*. Izbor iz svjetskih programa liječenja posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Dijagnostički i terapijski algoritam posttraumatskog stresnog poremećaja. Zagreb: Ministarstvo hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata, Nacionalni centar za psihotraumu, Hrvatski liječnički zbor i Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 1999, str. 95–120.
10. *Keane TM, Scott OW, Chavoya GA i sur*. Social support in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder: A comparative analysis. J Consul Clin Psychol 1985;53:1:95–102.
11. *Ford. J*. The Therapeutic Community Model and PTSD Services. National Center for Post Traumatic Stress Disorder, Department of Veterans Affairs. NCP Clinical Quarterly 1996;6:4.
12. American Lake PTSD program. American Lake Division. VA Puget Sound Health Care System. Tacoma, Washington. URL: http://www.avapl.org/training/AmericanLake/.
13. Centrum' 45. Treatment of and research into the consequences of organized violence. URL: http://www.centrum45.nl/ukdef1.htm.
14. ACPMH-Australian Centre for Posttraumatic Mental Health. Formerly the National Centre for War-related Post Traumatic Stress Disorder. URL: http://www.acpmh.unimelb.edu.au/.
15. Canadian Foundation For Trauma Research and Education – C.F.T.R.E. Mission Statement. URL: http://www.cftre.com/.
16. Veterans of the Vietnam War, inc. Service without reward-Dedication to brotherhood. Post Traumatic Stress Disorder. URL: http://www.vvnw.org
17. National Center for Post-Traumatic Stress Disorder, Department of Veterans Affairs. PTSD and Problems with Alcohol Use. URL: http://www.ncptsd.org/facts/specific/index.html.
18. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Dijagnostičke i terapijske smjernice za liječenje posttraumatskog stresnog poremećaja. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske, Ministarstvo zdravstva; 2001.
19. Vlada Republike Hrvatske. Nacionalni program psihosocijalne pomoći stradalnicima iz Domovinskog rata. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske, Ministarstvo hrvatskih branitelja; 1999.
20. *Knezović Z, Gogić B, Kocijan Hercigonja D*. Hrvatski psihosocijalni program. Petogodišnja iskustva u radu sa sudionicima i stradalnicima iz Domovinskog rata. Zagreb: Ministarstvo hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata i Filozofski fakultet; 2001.
21. *Moro Lj, Francišković T*. Terapijski pristup poremećajima uzrokovanim psihotraumom. U: Dijagnostički i terapijski algoritam posttraumatskog stresnog poremećaja. Zagreb: Ministarstvo hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata, Nacionalni centar za psihotraumu, Hrvatski liječnički zbor i Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 1999, str. 78–82.
22. *Gruden V*. Psihoterapija. Zagreb: Medicinska naklada; 1992.
23. *Gruden V, Gruden V Jr, Gruden Z*. Club as an integral approach to war veterans. Coll Antropol 1999;238:309–13.
24. *Gruden V*. Uloga kluba u liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Gregurek R, Klain E, ur. Posttraumatski stresni poremećaj: hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 199–201.
25. *Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ*. Consensus Statement on Posttraumatic Stress Disorder From the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 2000; 61suppl 5.
26. *Keane TM, Caddell JM, Taylor KL*. The Mississippi Scale for combat-related PTSD – M-PTSD: Three studies in reliability and validity. J Consul Clin Psychol 1988;56:85–90.
27. *Folnegović Šmalc V*. Epidemiologija posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Gregurek R, Klain E, ur. Posttraumatski stresni poremećaj: hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 41–44.
28. *Kulka R, Schlenger W, Fairbank J, Hough R, Jordan B, Marmar C, Weiss D*. Trauma and the Vietnam war generation. New York: Brunner-Mazel; 1990.

29. *Komar Z, Vukušić H*. Post-traumatic stress disorder in Croatian war veterans: prevalence and psychosocial characteristics. U: Dekaris D, Sabioncello A, ur. New insight in post-traumatic stress disorder (PTSD). Proceedings. Zagreb: Croatian Academy of Science and Arts; 1999, str. 42–44.
30. *Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb AJ*. Synopsis of psychiatry (VII). Baltimore: Williams & Wilkins; 1995, str. 606–611.
31. *Foa EB, Davidson JRT, Frances A*. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60 suppl 16.
32. *Gruden V, Gruden Z, Gruden Pokupec SJ*. An integral approach to the victims of war. Coll Antropol 1999;23:603–5.
33. *Gruden V*. Kvaliteta života oboljelih od PTSP-a i njihovih obitelji – Obiteljska i bračna psihoterapija. Medix 2000;29/30:57–68.
34. *Jukić V*. Posttraumatski stresni poremećaj. Medicus 1998;7:19–28.
35. *Gregurek R, Tocilj-Simunković G, Vukušić H, Stalekar V*. Group psychotherapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. Liječ Vjesn 1998;120:38–41.
36. *Moro Lj, Francišković T, Bertović G, Varenina G*. Potpora radne sredine i obitelji kod posttraumatskog stresnog poremećaja. Soc Psihijat 1992;20: 233–240.
37. *Kadoić D, Obradović M, Čandrlić M, Filaković P*. Neurobiological and clinical consequences of posttraumatic stress disorder. Acta Clinica Croatica 2000;39:89–94.
38. *Figley CR, Hamilton I, McCubbin D*. Stress and the family. New York: Brunner/Mazel; 1983.
39. *Kozarić Kovačić D*. PTSD and comorbidity. U: Dekaris D, Sabioncello A, ur. New insight in post-traumatic stress disorder. Proceedings. Zagreb: Croatian Academy of Science and Arts; 1999, str. 53–56.
40. *Gruden V, Gruden VJr, Gruden Z*. PTSD and alcoholism. Coll Antropol 1999;23:607–10.
41. *Figley CR*. Helping traumatized families. San Francisco: Jossey-Bass; 1989.
42. *Cotten SR, Skinner KM, Sullivan LM*. Social support among women veterans. J Women Aging 2000;12:39–62.
43. *Beckham JC, Lytle BL, Feldman ME*. Caregiver burden in partners of Vietnam War veterans with posttraumatic stress disorder. J Consult Clin Psychol 1996;64:1068–72.
44. *Gruden V, Gruden Z, Gruden V Jr*. Children and wives of deceased veterans – pride and suffering. Coll Antropol 1999;23:287–91.
45. *Figley CR*. Compassion fatigue: psychotherapists' chronic lack of self-care. J Clin Psychol 2002;58:1433–41.
46. *Koić E, Franciković T, Mužinić L, Đorđević V, Vondraček S, Pripić J*. Chronic pain and secondary traumatization in wives of Croatian war veterans treated for posttraumatic stress disorder. Acta Clin Croat 2002;41: 295–306.
47. *Zahava S, Waysman M, Gaby L, Batia F*. From front line to home front: a study of secondary traumatization. Fam Process 1992;31:289–302.
48. *Waysman M, Mikulincer M, Zahava S, Weisenberg M*. Secondary traumatization among wives of posttraumatic combat veterans: a family typology. J Fam Psychol 1993;7(1):104–118.
49. *Grubišić Ilić M, Ljubin T, Kovačić Kozarić D*. Personality Dimensions and Psychiatric Treatment of Alcoholic's Wives. Croat Med J 1998;39: 49–53.
50. *Foy WD*. Liječenje posttraumatskog stresnog poremećaja. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1994.

PREVENTIVNE MJERE POBOLJŠANJA ZDRAVSTVENE ISPRAVNOSTI VODE IZ INDIVIDUALNIH VODOOPSKRBNIH OBJEKATA NA PODRUČJIMA RAZORENIM RATOM

PREVENTIVE MEASURES FOR IMPROVEMENT OF SUITABILITY OF WATER FROM INDIVIDUAL WATER SUPPLY OBJECTS IN THE AREAS RAVAGES OF WAR

MIROSLAV VENUS*

Deskriptori: Vodoopskrba; Sanitacija – metode; Voda, zagađenost – prevencija i kontrola; Rat

Sažetak. Svrha rada bila je provjera uspješnosti provedbe sanacije, inače neprikladanih bunara, na područjima razorenim ratom. Ukupno je sanirano 198 bunara s područja općine Voćin, i to hiperkloriranjem i ispumpavanjem vode, nakon čega je provedena dezinfekcija klornim preparatom. Uzorci vode uzeti za bakteriološku analizu analizirani su na ukupne koliformne bakterije, fekalne koliformne bakterije i fekalne streptokoke, koji su obrađivani metodom membranske filtracije, dok je broj kolonija aerobnih bakterija na 37°C i 22°C određivan u triptoza-glukoza-kvasac agaru. Ispravnih uzoraka s obzirom na Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće bilo je 152, odnosno 77%. U neispravnim uzorcima, kojih je bilo 46 ili 23% najčešće su izolirani fekalni streptokoki s učestalošću od 30%. Iako je javni vodovod najbolji način opskrbe stanovništva kvalitetnom pitkom vodom, moguće je postići zadovoljavajući stupanj kvalitete pitke vode iz bunara provedbom javnozdravstvenih aktivnosti, ako se provode periodički i stručno.

Descriptors: Water supply; Sanitation – methods; Water pollution – prevention and control; War

Summary. The aim of this article was to test the success of sanation of unsatisfactory individual water supply objects in the areas ravages of war. 198 individual water supply objects were consolidated in the area of Voćin, with hyperchlorination and pumping out of water, after which desinfection with chlorine preparation was carried out. Samples of drinking water taken for bacteriological analysis were analyzed on total coliform bacteria, fecal coliform bacteria and fecal streptococci by method of membranous filtration, while the number of colonies of aerobic bacteria at 22°C and 37°C were determined on triptosis-glucosis-

* **Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitičko podravske županije** (Miroslav Venus, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Venus, Djelatnost za epidemiologiju i DDD, Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitičko podravske županije, Ljudevita Gaja 21, 33 000 Virovitica

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

yeast agar. Good samples, considering the Regulations on health suitability of drinking water, were 152, or 77%. In unfit samples, which were 46, or 23%, the most common isolates were fecal streptococci, with frequency of 30%. Although public waterworks represent the best way to supply people with good drinking water, it is possible to achieve a satisfactory degree of water quality from individual water supply objects with implementation of public health activities, if we execute them periodically and professionally.

Liječ Vjesn 2005;127:47–50

Područje Općine Voćin jedno je od šesnaest jedinica lokalne samouprave na području Virovitičko-podravske županije, nastalo preustrojem 1993. godine. Ono je najveća jedinica lokalne samouprave s približno 32.000 ha, pretežno šumske površine. Industrijski je gotovo nerazvijena, pa tako postoji samo jedna tvornica drvne industrije, koja ne znači veliku opasnost od onečišćenja okoliša i vodotokova.

Tijekom Domovinskog rata Općina Voćin pretrpjela je brojna razaranja gospodarskih objekata. Struktura stanovništva izrazito je promijenjena, tako da sada većinu stanovnika čine doseljeni Hrvati s područja Kosova, dok je prije rata većinu činila srpska etnička skupina.

Zbog navedenih ratnih razaranja, individualni vodoopskrbni objekti na čitavom području izrazito su zapušteni. Analiza vode koju stanovnici tog područja piju nikad nije rađena, iako se ona smatra primarno čistom zbog brojnih planinskih izvora i slabe industrijalizacije. Radi se o kopanim bunarima, koji su uglavnom smješteni u dvorištima obiteljskih kuća. S obzirom na izvedbu, zatekli smo veliku raznolikost, od uredno sazidanih i pokrivenih, do potpuno nezaštićenih i neprikladnih za ljudsku uporabu. Mnogi od njih nalaze se blizu staja, gnojnica ili poljskih zahoda. Voda za piće vadi se s pomoću vitla i kante kod velike većine, dok samo mali broj ima vodenu pumpu koju pokreće struja.

Zbog poznatog velikog nataliteta sadašnjih stanovnika općine, velik dio populacije čine djeca, pa tako na području mjesta Voćin radi matična osnovna škola, s područnim odjeljenjima u naseljima Ćeralije i Hum.

Pojedini dijelovi općinskog središta Voćina opskrbljuju se vodom iz javnog vodovoda koji se nalazi pod kontinuiranim nadzorom. Dobar dio Voćina, kao i sva ostala općinska naselja nemaju javni vodovod, već su im isključivi izvori pitke vode vlastiti kopani bunari.

Javno zdravstvo, koje ima dugu tradiciju na našim prostorima, kao jednu od brojnih javnozdravstvenih mjera uključuje i sanaciju. Ona je skup koordiniranih tehničkih, medicinskih, poljoprivrednih i kulturnih postupaka ili radova kojima se uklanjaju uvjeti za pojavu i širenje zaraznih bolesti, odnosno ubrzanih aktivnosti i raznolikih postupaka u svrhu što ranijeg uspostavljanja osnovnih sanitarnih uvjeta za život i rad na određenom prostoru nakon mirnodopske elementarne nepogode (katastrofe) ili većega ratnog sukoba.[1]

Ovdje se pod sanacijom razumijeva kombinacija mehaničkih i kemijskih postupaka čišćenja bunara i provođenja dezinfekcije vode za piće, uz naknadnu bakteriološku analizu uzetih uzoraka.[2]

Cilj rada bio je utvrditi je li unatoč navedenim ratnim i poratnim okolnostima moguće postići zadovoljavajući stupanj kvalitete vode za piće parcijalnim metodama, bez izgradnje novih bunara.

Materijal i metode

Ukupno je, tijekom ljetnih mjeseci 1999. godine, obrađeno i sanirano 198 individualnih vodoopskrbnih objekata. S obzirom na zatečeno stanje, željeli smo »snimiti« situaciju[3] te smo nasumce odabrali 20 bunara (10% od ukupnog broja saniranih), kojima smo napravili kemijsku i bakteriološku analizu bez prethodne sanacije.[4,5] Svi uzeti uzorci pokazali su povišene vrijednosti amonijaka, nitrita i nitrata, kao i povišene vrijednosti svih bakterioloških parametara; ukupnih koliformnih bakterija, fekalnih koliformnih bakterija, fekalnih streptokoka, aerobnih bakterija na 37°C te aerobnih bakterija na 22°C.

Postupak sanacije sastojao se od prethodne hiperklorinacije, potom ispumpavanja vode iz bunara tzv. »muljnim pumpama« te klorinacije novonadošle vode. Najmanje dva sata nakon provedene klorinacije, uzimani su uzorci za bakteriološku analizu uz prethodno određivanje slobodnoga rezidualnog klora.[6]

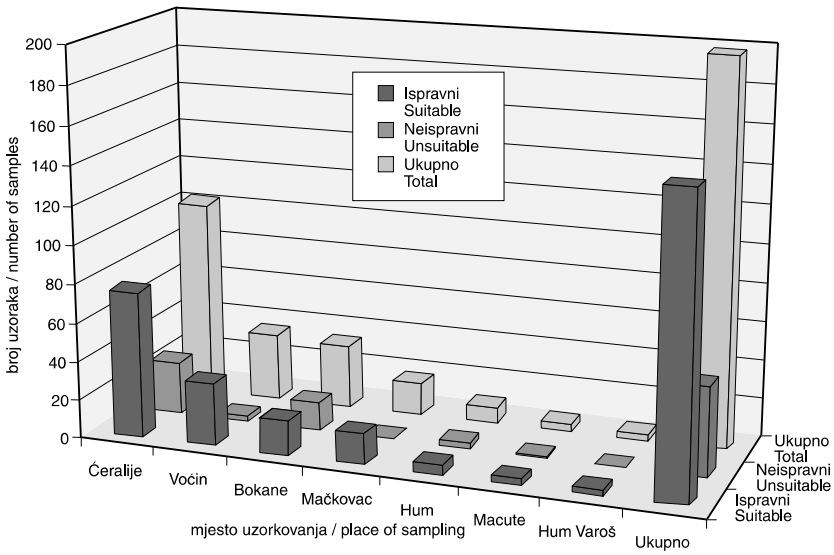
Hiperklorinacija je rađena Izosanom G u koncentraciji od 4 g/m^3 vode, a klorinacija koncentracijom od 1,5 do 2 g/m^3. Količina vode u svakom pojedinom bunaru određivana je uz pomoć viska i užeta te poznatog promjera bunara. Ispumpavanje muljnim pumpama vršeno je najmanje jedan dan nakon provedene hiperklorinacije.[3] Provedba kasnije klorinacije ovisila je o brzini pojave nove vode u pojedinim bunarima i varirala je od dva do pet dana. Prilikom provedbe postupka vodili smo brigu o tome da bez vode ne ostane veća populacija mještana. Naime, nakon hiperklorinacije na svaki bunar stavljali smo naljepnicu s obaviješću da voda nije za piće. Naljepnica je na bunaru ostajala sve do završetka cijelog postupka sanacije, dakle sve dok nismo analizirali uzeti uzorak vode nakon klorinacije. Stoga smo u svakoj ulici po naseljima odredili jedan do dva bunara koje smo najprije sanirali, kako bi voda bila higijenski ispravna za piće.

Prije uzimanja uzorka za bakteriološku analizu, određivan je slobodni rezidualni klor DPD-metodom uz pomoć komparatora. Vrijednosti slobodnoga rezidualnog klora kretale su se u rasponu od 0,3 do 0,5 mg/l vode u većini uzetih uzoraka, ali je bilo uzoraka gdje se nije mogao detektirati.

Uzorci vode za bakteriološku analizu uzimani su u sterilne staklene posude te su transportirani u prijenosnim hladnjacima do laboratorija, zbog toga što je vrijeme od uzimanja uzorka do analize bilo duže od jednog sata.[7] Ni u jednom slučaju nije prošlo više od četiri sata od trenutka uzimanja uzorka do trenutka obrade u laboratoriju. Analiza uzetih uzoraka obuhvatila je bakteriološke parametre: [8] ukupne koliformne bakterije, fekalne koliformne bakterije i fekalne streptokoke, koji su obrađivani metodom membranske filtracije. Uz njih, određivan je i broj kolonija aerobnih bakterija na 37°C te na 22°C u 1 mL uzorka u triptoza-glukoza-kvasac agaru.[6] Svi uzorci obrađivani su u laboratoriju Djelatnosti za zdravstvenu ekologiju Zavoda za javno zdravstvo u Virovitici. Dobiveni rezultati interpretirani su s obzirom na Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće te Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće.[9,10]

Tablica 1. *Broj analiziranih uzoraka vode za piće prema mjestu uzimanja*
Table 1. *Number of analysed drinking water samples according to the place of taking*

Mjesto uzimanja uzoraka Place of taking samples	Broj Number	%
Ćeralije	101	51
Voćin	34	17
Bokane	32	16
Mačkovac	16	8
Hum	8	4
Macute	4	2
Hum Varoš	3	2
Ukupno Total	198	100



Slika 1. *Udio bakteriološki ispravnih i neispravnih uzoraka vode za piće prema mjestu uzorkovanja, nakon provedene sanacije*

Figure 1. *Proportion of bacteriologically suitable and unsuitable samples of drinking water, according to place of taking, after sanation*

Tablica 2. *Udio bakteriološki ispravnih i neispravnih uzoraka vode za piće prema mjestu uzorkovanja, nakon sanacije*

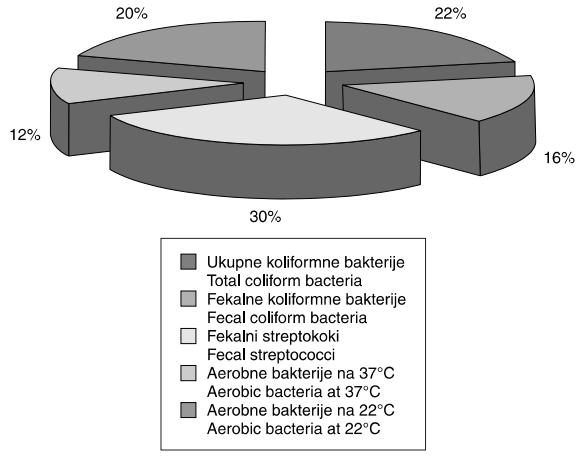
Table 2. *Proportion of bacteriologically suitable and unsuitable samples of drinking water, according to place of taking, after sanation*

Mjesto uzimanja uzoraka Place of taking samples	Bakteriološka ispravnost uzoraka Bacteriological suitability of samples			
	Ispravni/Suitable		Neispravni/Unsuitable	
	N	%	N	%
Ćeralije	75	39	26	12
Voćin	32	16	2	1
Bokane	18	9	14	7
Mačkovac	16	8	0	0
Hum	5	2	3	2
Macute	3	1	1	1
Hum Varoš	3	2	0	0
Ukupno Total	152	77	46	23
Σ	N 198		% 100	

Rezultati

Iz svakoga saniranog individualnog vodoopskrbnog objekta uzet je po jedan uzorak vode za piće koji je analiziran na bakteriološke parametre, tako da je ukupno analizirano 198 uzoraka, od čega su ispravna bila 152, odnosno 77%, dok je neispravnih bilo 46 ili 23% (tablica 1).

U naselju Ćeralije (51% uzetih uzoraka od ukupnog broja) sanacija je uspjela u 39% bunara. Svi sanirani bunari s područja dvaju naselja (Mačkovac i Hum Varoš) pokazali su uredne nalaze uzetih uzoraka, ali je njihov ukupni broj malen (10%). U općinskom središtu Voćinu, od obrađena 34 bunara (17%



Slika 2. *Udio analiziranih bakterioloških parametara u neispravnim uzorcima vode za piće nakon sanacije*

Figure 2. *Proportion of analyzed bacteriological parameters in unsuitable samples of drinking water after sanation*

Tablica 3. *Učestalost analiziranih bakterioloških parametara u neispravnim uzorcima vode za piće nakon provedene sanacije*

Table 3. *Frequency of analyzed bacteriological parameters in unsuitable samples of drinking water after sanation*

Analizirani bakteriološki parametri Analyzed bacteriological parameters	Ćeralije	Voćin	Bokane	Mačkovac	Hum	Macute	Hum Varoš	Ukupno Total	
Ukupne koliformne bakterije Total coliform bacteria	21	0	8	0	3	0	0	32	22
Fekalne koliformne bakterije Fecal coliform bacteria	15	0	7	0	1	0	0	23	16
Fekalni streptokoki Fecal streptococci	25	2	14	0	3	1	0	45	30
Aerobne bakterije na 37°C Aerobic bacteria on 37°C	10	0	5	0	2	0	0	17	12
Aerobne bakterije na 22°C Aerobic bacteria on 22°C	19	0	8	0	3	0	0	30	20
Σ								147	100

od ukupnog broja obrađenih bunara), uspješno su sanirana, 32, odnosno 16% od ukupnog broja. Najslabiji rezultati dobiveni su u naselju Bokanama, gdje je od 32 obrađena bunara (16% ukupnog broja) sanacija uspjela u samo nešto više od pola, odnosno 18 bunara ili 9% (tablica 2, slika 1).

Od analiziranih bakterioloških parametara, u neispravnim uzorcima vode za piće koji su uzeti nakon provedene sanacije, najčešće su izolirani fekalni streptokoki s učestalošću od 30%. Nakon njih, u najvećem broju analiziranih uzoraka javljale su se ukupne koliformne bakterije (22%), aerobne bakterije na 22°C (20%), zatim fekalne koliformne bakterije (16%) te aerobne bakterije a 37°C (12%) (tablica 3, slika 2).

Rasprava

Svi sanirani bunari nalaze se na području koje je razoreno ratnim zbivanjima te koje je i u razdoblju nakon prestanka ratnih zbivanja ostalo porušeno, bez značajnijih ulaganja u razboj. Ukupna loša socioekonomska situacija vidljiva je i po izgledu bunara tog područja. Većina ih je smještena na loše odabranim lokacijama u odnosu na ostale dvorišne objekte, poput staja, gnojnica, poljskih zahoda i sl. Uz to, samo manji broj izgrađen je tako da zadovoljava osnovne higijenske uvjete, tj. da je natkriven, zatvoren, s ispravno uređenom okolinom itd. S obzirom na sve navedeno, valja očekivati da sanacija bunara koja u svom postupku provedbe ne uključuje izgradnju i građevinske zahvate na postojećim objektima, neće imati značajnijeg utjecaja na poboljšanje kvalitete vode za piće.

Iz dobivenih rezultata bakteriološke analize uzoraka vode za piće, nakon provedene sanacije, ipak je vidljiv velik doprinos poboljšanju kvalitete te iste vode. Jasno se vidi da je sanacija uspjela u 77% slučajeva, odnosno u više od tri četvrtine saniranih individualnih vodoopskrbnih objekata. Promatrajući teritorijalnu raspodjelu bunara na kojima je sanacija uspjela te promatrajući rezultate iz javnozdravstvenog aspekta vidi se »pokrivenost« čitavog područja kvalitetnom, pitkom vodom, dostupnom svim stanovnicama navedenog područja.

Neispravni uzorci vode za piće najčešće su bili onečišćeni fekalnim streptokokima (od 46 neispravnih uzoraka pojavljuju se u 45), što govori o vjerojatnom kontaktu s ljudskim izmetom te potrebi izmještanja takvih objekata s obzirom na okolinu. Pojedini vodoopskrbni objekti ni u kojem slučaju ne zadovoljavaju minimalne higijenske uvjete, već s obzirom na izgled i izvedbu, dok bi se kod velike većine kvaliteta vode za piće znatno poboljšala određenim građevinskim zahvatima.

Zaključak

Provedena sanacija pokazala je svoj smisao i učinkovitost. Također je pokazan smjer i način daljnjih postupaka u smislu održanja postignutog stanja kvalitete pitke vode periodičkim ponavljanjem opisanih postupaka sanacije. Unatoč prikazanim rezultatima, i dalje stoji tvrdnja da je najbolji i najkvalitetniji način opskrbe stanovništva kvalitetnom vodom za piće izgradnja javnih vodovoda koji su pod stalnim stručnim nadzorom.

LITERATURA

1. *Padovan I*, ur Medicinski leksikon Zagreb: Leksikografski zavod »M. Krleža«, 1990:76.
2. *Harrigan WF, McCance ME*. Laboratory Methods in Microbiology. Academic Press, 1966:91–2.
3. *Duraković S*. Kontaminacija voda. U: Duraković S, ur. Primijenjena mikrobiologija. Prehrambeno-tehnološki inženjering, 1996:89–97.
4. WHO Surveillance and control of community supplies, Guidelines for drinking-water quality. vol. 3, 1997:56–60.
5. *Kalenić S*. Streptokoki. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Prehrambeno tehnološki inženjering, 1995; 171–91.
6. *Zebec M.* Dokazivanje koliformnih bakterija u kloriranoj vodi. U: Voda i sanitarna tehnika, 1970–80.
7. *Clesceri LS, Greenberg AE, Eaton AD*. Standard Methods For The Examination of Water and Wastewater. 20th Edition, American Public Health Association, 1998:9;19–21.
8. *Perković D, Ramljak-Šešo M, Tambić T*. Enterobacteriaceae. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Prehrambeno-tehnološki inženjering, 1995;210–36.
9. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće. Narodne novine 1994; 46:1569–75.
10. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće. Narodne novine 1997;49:1808–9.

Vijesti
News

1st INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON REGIONAL ANAESTHESIA AND PAIN CONTROL
1st CROATIAN CONGRESS OF REGIONAL ANAESTHESIA AND ANALGESIA

European Society of Regional Anaesthesia
Croatian Society of Regional Anaesthesia and Analgesia
Croatian Medical Association, CSRAA-CMA

June 16–19, 2005, Hotel »Excelsior«, Dubrovnik, Croatia

Za sve potrebne obavijesti obratite se:
Prof. dr. sc. Kata Šakić, 098/318317; tel./fax: 2902440; e-mail: ksakic@kdb.hr
e-mail: hdraa@kbd.hr www.mef.hr/hdraa,

Kongresni servis/Congressional service:
EURO-VAL d.o.o., Mirna 11, 10040 ZAGREB,
http://www.euroval.hr; e-mail: milenka@euroval.hr; tel.: 385 1 2917183; fax: (0)1 2988004

MEDICINSKA BIBLIOTEKA »LIJEČNIČKOG VJESNIKA« Najveći pothvat hrvatskoga medicinskog izdavaštva između dvaju svjetskih ratova#

MEDICAL LIBRARY OF »LIJEČNIČKI VJESNIK« The greatest project of Croatian medical editions between two world wars

VLADIMIR DUGAČKI*

Deskriptori: Izdavačka djelatnost – povijest; Periodične publikacije – povijest; Hrvatska

Sažetak. Do 1927. godine u Hrvatskoj je stručno-znanstvenih medicinskih djela bilo vrlo malo. Tu osjetnu prazninu ispunio je Zbor liječnika Hrvatske pokrenuvši 1927. *Medicinsku biblioteku* u nakladi »Liječničkog vjesnika« (tadašnji urednik dr. Vladimir Jelovšek). Od 1927. do 1942., uz stanku za vrijeme rata i poraća te od 1949. do 1952. i opet od 1958. do 1963. u toj je biblioteci izašlo 49 knjiga izuzetne vrsnoće (označenih kao 91 svezak) na preko 4300 stranica, iz pera naših najistaknutijih stručnjaka. Ovdje su objavljene naše prve monografije iz endokrinologije, hematologije, čeljusne kirurgije i drugih područja medicine. Po svojoj strukturi to nisu bili samo priručnici za praktičare već i udžbenici za studente medicine, a posljednjih godina i tekstovi za poslijediplomski studij. Autor razmatra svih 49 objavljenih knjiga, daje bibliografski opis i osnovne značajke publikacija te kratke podatke o autorima. *Medicinska biblioteka »Liječničkog vjesnika«* s pravom će ostati zabilježena kao najveći pothvat hrvatskoga medicinskog izdavaštva u prvoj polovici XX. stoljeća.

Descriptors: Publishing – history; Periodicals – history; Croatia

Summary. Up to 1927 there were few professional-scientific medical editions in Croatia. Croatian Medical Association filled this noticeable gap in 1927 by starting *Medical library* published by *»Liječnički vjesnik«* (whose editor was in those days Dr. Vladimir Jelovšek). From 1927 to 1942, with a break during war and postwar period, from 1949 to 1952, and from 1958 to 1963, this library issued 49 books of exceptional quality (designated as 91 volumes) on over 4300 pages, written by our most distinguished experts. Our first monographs on endocrinology, hematology, maxillary surgery and other medical fields were published here. With regard to their structure, they were not only manuals for practitioners, but also textobooks for medical students, and in the last years also texts for postgraduate studies. The author considers all 49 published books, gives bibliographic description and main features of the publications, with short information on authors. *Medical library* of *»Liječnički vjesnik«* will rightfully be recorded as the greatest project of Croatian medical editions in the first half of the 20th century.

Liječ Vjesn 2005;127:51–57

Prvim izvornim znanstvenim medicinskim djelom, objavljenim na hrvatskom jeziku od našeg autora, možemo smatrati *Opisnu anatomiju ili razudbarstvo čovječjeg tiela* (1874.–75.) Ante Schwarza, prvog urednika »Liječničkog vjesnika«. No, daljnjih pol stoljeća objavljuju se uglavnom popularna i zdravstvenoprosvjetna djela, zdravstveni udžbenici za škole, priručnici za raznovrsne tečajeve, zdravstvena izvješća, dok stručnoznanstvenih medicinskih djela do god. 1927. ima malo. Ako izuzmemo kvalifikacijske radove (poput habilitacijskih radova oftalmologa K. Hühna i stomatologa E. Radoševića), prijevode (poput djela kliničke propedeutike prevoditelja B. Perićića), pretiske iz »Liječničkog vjesnika« (poput Barlèova »O zdravstvu starog Zagreba« ili Šercerove »Rinoplastike«), ostaje nam toliko malo djela da ih čak na ovom nevelikom prostoru možemo nabrojiti: uz medicinske rječnike I. Dežmana, M. Nemičića, J. Arambašina i B. Perićića, to su *Kratka sudska medicina* N. Selaka (1889.), *Kratka sudska psihopatologija* L. Celio-Cege (1911.), *Liječenje kostoloma* V. Florschütza (1912.), *Klinička rentgenologija* L. Popovića (započeta god. 1923.), *Socijalna medicina* A. Štampara (1925.), *Predavanja iz pedijatrije* E. Mayerhofera (1925.). Iako je zagrebački Medicinski fakultet otvoren šk. god. 1917./18., udžbenici pojedinih profesora slijede mnogo kasnije i sve do 1927. na tom području vlada prava pustoš.

Taj problem i ta nasušna potreba za stručno-znanstvenom literaturom na hrvatskom jeziku uočeni su u Zboru liječnika Hrvatske i njegovu »Liječničkom vjesniku« (urednik kojeg je tada bio Vladimir Jelovšek) te se na poticaj prof. Karla Radonićića, predstojnika Interne klinike i tadašnjeg predsjednika Zbora liječnika Hrvatske god. 1927. pokreće *Medicinska biblioteka* nakladom »Liječničkog vjesnika«. Citirat ćemo riječi V. Jelovšeka iz predgovora 1. sveska *Medicinske biblioteke: Obzirom na ogromni razvitak literature o terapiji naših najčešćih bolesti osjeća se u redovima starijih praktičnih liječnika jednako kao i mladih kolega, koji stupaju u praksu, velika nestašica praktičnog i pouzdanog vodiča. Priručnici u stranim jezicima u posljednje su doba neobično skupi za naše prilike, dok domaćih izdanja uopće nema, ili je gradivo razbacano po časopisima i teško pristupačno. »Zbor liječnika« odlučio je stoga, da nakladom »Liječničkog vjesnika« započne s izdavanjem priručne biblioteke, u kojoj bi se u formi monografija iznijele najnovije stečevine terapije kod najčešćih bolesti, na*

Sadržaj članka prikazan je prvi puta u obliku predavanja održanog 11. prosinca 2002. u povodu 125. obljetnice Liječničkog vjesnika.

* **Klinika za očne bolesti KBC-a u Zagrebu** (prim. Vladimir Dugački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. V. Dugački, Rešetarova 30, 10000 Zagreb

Primljeno 11. prosinca 2002., prihvaćeno 19. prosinca 2002.

pr. tuberkuloze, reumatizma, luesa, pojedinih infekcijoznih bolesti i t.d. Svaka će knjižica biti za se cjelina, bez suvišnog teoretskog balasta, no na strogo znanstvenom temelju prema najnovijim terapeutskim iskustvima uz profilaktičke upute. Ovakve će knjižice ujedno dobro poslužiti mladim medicinarima kao dopuna kod studija tih bolesti. Bilo je predviđeno izdavanje šest svezaka na godinu u prikladnu džepnom formatu uz ne tako visoku cijenu – 50 dinara za svih šest svezaka za članove Zbora, odnosno 60 dinara za nečlanove. Medicinska biblioteka »Liječničkog vjesnika« izlazila je od god. 1927. do god. 1964. te je objavljeno 49 knjiga; budući da uredništvo nije moglo prikupiti građu za 6 svezaka svake godine, a da bi se taj broj održao, pojedine su knjige označene kao višesveščane publikacije tako da je nominalno objavljen 91 svezak. U daljnjem ćemo tekstu navesti osnovne bibliografske podatke o svih 49 knjiga.

Sv. 1. Makso GROSSMANN: *Šećerna bolest (Diabetes mellitus).* Dio I. Karlovac 1927., 27 str.

Autor raspravlja o biti dijabetesa, klasifikaciji, etiologiji, patogenezi, simptomatologiji, komplikacijama i terapiji. II. dio knjige objavljen je iste godine (sv. 6.), a god. 1935. autor je zajedno s A. Hahnom priredio drugo, prošireno izdanje (sv. 52.–54.).

M. Grossmann (1893.–1947.) bio je internist, napose dijabetolog i kardiolog te začetnik kliničke farmakologije u nas. God. 1920.–1928. bio je pristav (stariji asistent) novoosnovane Medicinske (Interne) klinike u Zagrebu, a god. 1929.–1941. i 1945.–1946. predstojnik internog odjela »Merkurova sanatorija« u Zagrebu i njegov prvi ravnatelj.

U doba kad je V. Jelovšek bio urednik »Liječničkog vjesnika« sjedište uredništva bilo je u Karlovcu (ondje se časopis i tiskao). Tako je i *Medicinska biblioteka »Liječničkog vjesnika«* uređivana i tiskana u Karlovcu sve do god. 1932.

Sv. 2. Janko BOŽIĆ: *Sifilis i njegovo liječenje.* Karlovac 1927., 56 str.

Autor raspravlja o dijagnostici (mikroskopska pretraga na spirohete) i serologiji (Wassermannova i Meinickeova reakcija) te o liječenju sifilisa (salvarsanom, bizmutom, živom, jodom), napose o liječenju u pojedinim stadijima te liječenju malarijom. Posebice se osvrće na brakove sifilitičara.

J. Božić (1889.–1975.) vodio je kao dermatovenerolog god. 1921.–1952. Gradski ambulatorij za venerične bolesti u Zagrebu, prvi kožno-venerični dispanzer u Hrvatskoj. God. 1930.–1932. bio je predsjednik Zbora liječnika Hrvatske, napose zaslužan za podizanje Hrvatskoga liječničkog doma u Zagrebu.

Sv. 3. Otmar WESELKO: *Malarija, njena morfologija, liječenje i suzbijanje.* Karlovac 1927., 33 str. + I tabla.

Nakon uvodnih razmatranja o tri vrste plazmodija autor opisuje klinički tijek bolesti, liječenje (kininom i drugim sredstvima) te prevenciju (kininizacija, uništavanje komaraca, mehanička zaštita). Autor je zajedno s Mutzerom dokazao da uzročnik malarije tercijane štetno djeluje na bacile tuberkuloze.

O. Weselko (1888.–1950.) bio je specijalist za eksperimentalnu patologiju i bakteriologiju, malariolog. Djelovao je u Dalmaciji (napose u Skradinu) i Crnoj Gori (Virpazaru).

Sv. 4–5. Vladimir ĆEPULIĆ: *Plućna tuberkuloza.* Karlovac 1927., 87 str.

Autor iscrpno obrađuje patološku anatomiju, klasifikaciju, simptomatologiju, dijagnostiku (uključivši i diferencijalnu dijagnostiku), prognozu i komplikacije plućne tuberkuloze. U liječenju raspravlja o higijensko-dijetetskoj terapiji, specifičnom liječenju (tuberkulinom), kirurškom liječenju (pneumotoraksom), simptomatskom medikamentnom i klimatskom liječenju te daje upute za profilaksu.

V. Ćepulić (1891.–1964.) bio je vodeći hrvatski ftizeolog. Osnovao je 1921. u Zagrebu prvi antituberkulozni dispanzer u kontinentalnoj Hrvatskoj te 1934. Institut za tuberkulozu, a nadasve se bavio organizacijom antituberkulozne službe. God. 1921. osnovao je u Zagrebu Školu za sestre pomoćnice, prvu školu za stručnu izobrazbu medicinskih sestara u nas. Bio je redoviti profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta te 1935.–1945. predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora.

Sv. 6. Makso GROSSMANN: *Šećerna bolest (Diabetes mellitus).* II. dio: Specijalna terapija. Karlovac 1927., 24 + V str.

Autor razrađuje dijetetsko te medikamentno liječenje dijabetesa. U prilogu su tablično dani najvažniji sastavni dijelovi hrane s njihovom kaloričnom vrijednošću kao i tablice dopuštenih jela i najvažnijih ekvivalenata. I. dio objavljen je te iste godine kao 1. svezak *Medicinske biblioteke.*

Sv. 7. Rudolf ROSNER: *Kronični reumatizam zglobova.* Karlovac 1928., 69 str.

Nakon klasifikacije bolesti zglobova autor raspravlja o etiologiji, patološkoj anatomiji, patološkoj fiziologiji, simptomatologiji i terapiji (medikamentnoj i fizikalnoj) kroničnoga zglobnog reumatizma.

R. Rosner (1892.–1941.) bio je neurolog socijalnog osiguranja u Zagrebu. U to doba reumatološka i fizijatrijska problematika spadala je u domenu neurologa.

Sv. 8. Miroslav ČAČKOVIĆ: *O anamnezi naročito o onoj u hirurgiji.* Karlovac 1928., 44 str.

M. Čačković (1865.–1930.) bio je predstojnik kirurškog odjela Bolnice milosrdnih sestara u Zagrebu. Jedan je od prvih triju profesora-matičara zagrebačkog Medicinskog fakulteta i prvi njegov dekan; na Fakultetu je predavao kiruršku propedeutiku i njegu bolesnika pa je taj priručnik ujedno i studentski udžbenik. Bio je 1923.–1924. predsjednik Zbora liječnika Hrvatske te 1897.–1904. i 1915.–1918. urednik »Liječničkog vjesnika«.

Sv. 9–10. Miladin VELIČKOVIĆ: *Ginekološka krvarenja i menstruacijoni poremećaji.* Karlovac 1928., 48 str.

Autor raspravlja o raznim vrstama fizioloških (menstruacija) i patoloških ginekoloških krvarenja (ozljede, ovarijska krvarenja) te o amenoreji i dismenoreji.

M. Veličković (1877.–1929.) bio je predstojnik ginekološko-porođajnog odjela Državne bolnice u Novom Sadu.

Sv. 11–12. Vladimir ĆEPULIĆ i Edo DEUTSCH: *Tuberkuloza kosti i zglobova.* Karlovac 1928., 93 str. + II table.

V. Ćepulić napisao je opći dio (patogeneza, patološka anatomija, simptomatologija, dijagnoza, prognoza, liječenje zglobno-koštane tuberkuloze), dok je E. Deutsch obradio specijalni dio (tuberkulozu prema lokalizaciji na pojedinim dijelovima zglobno-koštanog sustava, kao i liječenje deformiteta).

E. Deutsch (1895.–1944.) bio je ortoped socijalnog osiguranja u Zagrebu, urednik Zdravstvene biblioteke »Minerve« i Leksikona zdravlja (1936.).

Sv. 13. Oskar D. GÜNSBERGER: *Iskorišćenje seroreakcije u praksi.* Karlovac 1929., 37 str.

Autor raspravlja o pitanju kada kod luesa treba tražiti nalaz seroreakcije i kako ga interpretirati.

O. Günsberger (Ginsberger, 1896.–1979.) djelovao je kao dermatovenerolog u Osijeku i Sisku.

Sv. 14. Juraj KÖRBLER: *Maligni tumori.* Karlovac 1929., 47 str.

Autor opisuje simptomatologiju malignoma prema pojedinim lokacijama te raspravlja o organizaciji borbe protiv raka.

J. Körbler (1900.–1987.), onkolog, djelovao je u Zagrebu kao predstojnik Zavoda za radiumterapiju Medicinskog fakul-

teta, Zavoda za onkologiju JAZU i Onkološkog instituta bolnice »Dr. M. Stojanović«. Na Medicinskom je fakultetu predavao radiologiju i medicinsku fiziku.

Sv. 15–17. Vatroslav FLORSCHÜTZ: *Operacije praktičnog liječnika.* Karlovac 1929., 87 str.

U uvodnome dijelu autor najprije raspravlja o asepsi, antisepsi, anesteziji i kirurškim instrumentima, a potom obrađuje aseptične operacije (nakon ozljede) i septične operacije (zbog gnojnih infekcija).

V. Florschütz (1879.–1967.) djelovao je kao predstojnik kirurških odjela zakladnih bolnica u Osijeku i Zagrebu te Bolnice milosrdnih sestara u Zagrebu. Bio je naslovni izvanredni profesor zagrebačkog Medicinskog fakulteta te 1908.–1910. urednik »Liječničkog vjesnika«. Napisao je prvi hrvatski udžbenik traumatologije.

Sv. 18. Edo DEUTSCH: *Liječenje rahitide.* Karlovac 1929., 36 str.

Autor ne obrađuje samo liječenje (sunčanje, ultraljubičaste zrake, kalcij, vitamini A i D, riblje ulje) već i simptomatologiju i profilaksu rahitisa.

Sv. 19–21. Aleksandar GLÜCK: *Sifilis.* Karlovac 1930., 110 str. + VIII tabla.

Autor razmatra povijest sifilisa, njegov tijek, simptomatologiju, serološku dijagnostiku, prognozu te liječenje (salvarsan, živa, jodkalij). Posebice se osvrće na endemski i hereditarni lues. Knjiga je izdana postmortalno te sadržava predgovor F. Kogoja, kao i autorovu biografiju od J. Flegera.

A. Glück (1884.–1925.) bio je predstojnik dermatovenerološkog odjela Državne bolnice u Sarajevu.

Sv. 22–23. Juraj KÖRBLER: *Radioterapija.* Karlovac 1930., 38 str. + VIII tabla.

Nakon povijesnog prikaza o otkriću radioaktivnosti te primjeni radioterapije, autor raspravlja o mjerenju radioaktivnosti, metodama aplikacije, provedbi liječenja te rezultatima radioterapije. U posebnom je poglavlju obradio radioaktivnost voda.

Sv. 24. Ljubomir ŽIVKOVIĆ: *Moderno liječenje proširenih vena sklerozantnim injekcijama.* Karlovac 1930., 33 str. + II table.

Nakon prikaza cirkulacije u varikoznim venama autor raspravlja o obliterantnoj terapiji, navodeći indikacije i kontraindikacije, tehniku injiciranja, sklerozantna sredstva, doziranje i ritam liječenja, moguće komplikacije i vlastita iskustva.

Lj. Živković djelovao je kao praktični liječnik u Sarajevu.

Sv. 25–28. *Tuberkuloza u Zagrebu. Radio-anketa Društva za suzbijanje tuberkuloze u Zagrebu.* Uredio Vladimir ĆEPULIĆ. Karlovac 1931., 110 str.

Zbornik radova na osnovi ankete provedene god. 1930. Sadržava priloge: V. Ćepulić: *Tuberkuloza u Zagrebu i njeni glavni uzroci,* Ž. Švarc: *Tuberkuoza dojenčadi u Zagrebu,* Š. Vinter: *Tuberkuloza kod male djece u Zagrebu,* I. Köhler: *Tuberkuloza kod djece pučkih škola u Zagrebu,* A. Nemanić: *Tuberkuloza kod zagrebačke srednjoškolske mladeži,* A. Mudrinić: *Tuberkuloza kod radnika u Zagrebu,* V. Katičić: *Naše zakonodavstvo o tuberkulozi,* A. Kuhar: *Rad oko pobijanja i liječenja tuberkuloze u djelokrugu gradskog fizikata i općine grada Zagreba,* V. Ćepulić: *Antituberkulozni dispanzer u Zagrebu u borbi protiv tuberkuloze,* M. Rojc: *Kako antituberkulozni dispanzer provodi profilaksu od tuberkuloze,* I. Ivančević: *Liječenje i profilaksa od tuberkuloze kod Okružnog ureda za osiguranje radnika u Zagrebu,* B. Bogičević: *Obdanište Okružnog ureda u akciji suzbijanja tuberkuloze,* Ž. Hahn: *Liječenje i suzbijanje tuberkuloze u našem radničkom osiguranju,* K. Tomašić: *Uloga lječilišta u antituberkuloznoj organizaciji s osobitim osvrtom na lječilište Brestovac,* V. Ćepulić: *Zadaća Društva za suzbijanje tuberkuloze u Zagrebu.* U prilogu su dani podaci o pomoru od tuberkuloze u Zagrebu po pojedinim ulicama 1902.–1921.

Autori su načelnik za zdravstvo Katičić, liječnici socijalnog osiguranja Hahn, Ivančević i Mudrinić, gradski fizik Kuhar, školski liječnik Köhler, pedijatri Švarc i Vinter, ostalo su ftizeolozi.

Sv. 29–30. Makso GROSSMANN i Arpad HAHN: *Bubrežne bolesti.* I. dio. Karlovac 1931., 54 str.

Opći dio tog nefrološkog priručnika sadržava poglavlja o fiziologiji bubrega, sastavu mokraće, patologiji i komplikacijama bubrežnih bolesti.

A. Hahn (1903.–1967.) djelovao je kao predstojnik Interne klinike u Zagrebu i redoviti profesor Medicinskog fakulteta.

Sv. 31–32. Makso GROSSMANN i Arpad HAHN: *Bubrežne bolesti.* II. dio. Karlovac 1932., 63 str.

Specijalni dio nefrološkog priručnika razmatra glomerulonefritis, nefroze i bolesti bubrežnih krvnih žila.

Sv. 33–34. Miroslav DELIĆ: *Sadreni povoji.* Zagreb 1932., 44 str.

Priručnik sadržava opće principe izrade sadrenih povoja, ortopedske principe imobilizacije te prikaze tipičnih sadrenih povoja (72 slike).

M. Delić (1901.–1971.), ortoped, bio je voditelj Državnog lječilišta za tuberkulozu kosti i zglobova u Kraljevici, potom primarijus ortopedskog odjela bolnice »Dr. J. Kajfeš« u Zagrebu.

Sv. 35–36. Vladimir BAZALA: *Ginekologija praktičnoga liječnika.* Zagreb 1932., 105 str.

Kratki priručnik ginekologije s dodatkom ginekološke farmakopeje.

V. Bazala (1901.–1987.) djelovao je najprije kao asistent Ginekološke klinike u Zagrebu, potom kao predstojnik ginekološko-porođajnih odjela Bolnice milosrdnih sestara u Zagrebu te bolnica u Sarajevu i Dubrovniku. Bio je naslovni izvanredni profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta. Bavio se i poviješću medicine.

Sv. 37. Juraj KALLAY: *Priručnik zubnog liječništva.* Zagreb 1933., 46 str.

Kratki priručnik odontologije s poglavljima: Anatomija zuba, Instrumentarij, Patologija zuba, Njega zuba, Anestezija, Tehnika ekstrakcije.

J. Kallay (1901.–1989.) djelovao je kao predstojnik stomatoloških odjela u Zagrebu i Ljubljani. Bio je izvanredni profesor Stomatološkog fakulteta u Zagrebu te osnivač Odjela dentalne antropologije pri JAZU.

Sv. 38–39. Miroslav B. SCHLESINGER: *Racijonalna ekonomska terapija. I. Štedljivo i razborito propisivanje lijekova.* Zagreb 1933., 69 str.

Autor raspravlja o ekonomičnom i neekonomičnom propisivanju lijekova dajući primjere u svezi s magistralnim ili tvornički izrađenim lijekovima, domaćim ili stranim te upozorava na neracionalne terapijske doze.

M. Schlesinger (1895.–1943.) djelovao je u Sisku, Đakovu i Zagrebu kao liječnik socijalnog osiguranja.

Sv. 40. Silvije NOVAK: *Arterijalne hipertonije.* Zagreb 1933., 52 str.

Autor daje upute o krvnom tlaku i njegovu mjerenju, raspravlja o patogenezi hipertonija, simptomatologiji, komplikacijama i liječenju.

S. Novak (1900.–1988.) djelovao je u Zakladnoj bolnici i Internoj klinici u Zagrebu, potom je u Sušaku osnovao Internu kliniku i bio jedan od osnivača i profesor Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Sv. 41. Edo DEUTSCH: *Vrući zrak, dijatermija i ultravioletne zrake u službi praktičnog liječnika.* Zagreb 1933., 45 str.

Autor opisuje aparaturu i tehniku, navodi indikacije i mjere opreza kod primjene navedenih metoda fizikalnog liječenja.

Sv. 42. Janko BOŽIĆ: *Pregledba i liječenje muške gonoreje.* Zagreb 1933., 43 str.

Praktične upute za dijagnozu i liječenje akutne i kronične gonoreje u muškaraca.

Sv. 43–45. Vladimir BAZALA: *Porodničke operacije. Kratki priručnik operativnoga porodništva sa slikama.* Zagreb 1934., 143 str.

Autor navodi indikacije za operacije u porodništvu, daje opće upute o asepsi, anesteziji, dezinfekciji te opisuje instrumentarij, razmatra korekture položaja i držanja čeda te ekstrakciju djeteta, primjenu forcepsa, embriotomiju i carski rez. Priručnik je obilno ilustriran (100 slika).

Sv. 46. Ivan Hugo BOTTERI: *Ehinokokeza.* Zagreb 1934., 59 str.

Autor opisuje morfologiju i biologiju ehinokoka, geografsku raširenost ehinokokoze, patologiju i kliniku te bolesti, ehinokoknu alergiju, dijagnostiku, opću terapiju ehinokoknih cista (totalna ekstirpacija, marsupijalizacija, primarna sutura periciste), specijalnu terapiju (prema lokalizaciji u pojedinim organima) te serološku terapiju i profilaksu. U posebnom poglavlju razmatra alergiju općenito.

I. H. Botteri (1976.–1963.) bio je voditelj Odjela za tuberkulozu Bolnice milosrdnih sestara u Zagrebu, a potom predstojnik Interne klinike i redoviti profesor zagrebačkog Medicinskog fakulteta. Izdao je prvi naš udžbenik interne medicine.

Sv. 47. Marcel KORNFELD: *Sekciona tehnika Patološko-anatomskog instituta Medicinskog fakulteta u Zagrebu sa makroskopskom patološko-anatomskom dijagnostikom.* Zagreb 1934., 55 str. + I tabla.

Priručnik sekcijske tehnike uvedene u Zavodu prof. S. Saltykowa. Pridodano je poglavlje i o sudskomedicinskoj sekciji.

M. Kornfeld (1886.–1937.) djelovao je kao asistent Prosekture javnih zdravstvenih zavoda grada Zagreba, a potom kao docent Zavoda za opću patologiju i patološku anatomiju zagrebačkoga Medicinskog fakulteta.

Sv. 48–51. Ivan Hugo BOTTERI i Silvije NOVAK: *Hematologija. Uvod u nauku o krvnim bolestima.* Zagreb 1935., 206 str.

U općem dijelu autori razmatraju hematološke tehnike te prosuđivanje i značenje krvne slike, a u specijalnom anemije, leukemije, tumore mijeloičnog i limfatičnog tkiva, hemoragijske dijateze, agranulocitozu i panmijeloftizu. U dodatku se nalazi pregled krvne slike kod različitih infektivnih bolesti.

Sv. 52–54. Makso GROSSMANN i Arpad HAHN: *Šećerna bolest (Diabetes mellitus).* Zagreb 1935., 124 str.

II., prošireno i prerađeno izdanje priručnika objavljenog god. 1927. (sv. 1. i 6. *Medicinske biblioteke*). Pridodana je statistika dijabetičara liječenih u Internoj klinici u razdoblju 1921.–1932.

Sv. 55–57. Vjekoslav KUŠAN: *Rana dijagnostika tuberkuloze pluća.* Zagreb 1936., 109 str.

Autor raspravlja o općim činjenicama o tuberkulozi, klasifikaciji plućne tuberkuloze, patogenezi, patološkoj anatomiji, općim manifestacijama početnog tuberkuloznog oboljenja, simptomatologiji, fizikalnoj i rendgenskoj dijagnostici, pregledu sputuma, diferencijalnoj dijagnostici, upozoravajući na moguće dijagnostičke pogreške.

V. Kušan (1891.–1936.) djelovao je kao predstojnik odjela za tuberkulozu Državne bolnice u Sarajevu.

Sv. 58–60. Ante ŠERCER, Ivo ČUPAR i Srećko PODVINEC: *Kirurgija čeljusti.* Zagreb 1936., 76 str. + XLIII table.

Autori raspravljaju o kirurgiji gnojnih upala čeljusti, tumora, parodontalnih cista, kongenitalnih anomalija, ankiloze čeljusnog zgloba te fraktura čeljusti. Pri tome iznose vlastite operativne metode, iskustva i rezultate, potkrijepljene sa 78 originalnih slika na posebnim tablama. Plediraju za najužu suradnju otorinolaringologa, stomatologa i fonijatra te na plastičnoj kirurgiji kao postoperativnoj metodi liječenja.

A. Šercer (1896.–1968.) djelovao je kao predstojnik klinikâ za uho, nos i grlo u Zagrebu. Bio je redoviti profesor Medicinskog fakulteta i član JAZU te glavni urednik *Medicinske enciklopedije.* I. Čupar (1901.–1981.) utemeljitelj je čeljusne kirurgije u nas, predstojnik Klinike za maksilofacijalnu kirurgiju, redoviti profesor Medicinskog i Stomatološkog fakulteta u Zagrebu te član JAZU. S. Podvinec (1899.–1985.) djelovao je u zagrebačkoj Klinici za uho, nos i grlo, a potom kao predstojnik Otorinolaringološke klinike u Beogradu. Bio je profesor medicinskih fakulteta u Zagrebu i Beogradu.

Sv. 61. Adolf STRÜMPELL: *Uputa u kliničko pregledanje bolesnika.* Zagreb 1937., 39 str.

Priručnik za uzimanje anamneze i statusa općenito te specijalno kod bolesti pojedinih tjelesnih sustava. Po devetom njemačkom izdanju izvornika *Kurzer Leitfaden für die klinische Krankenuntersuchung* preveo B. Peričić. To je treće hrvatsko izdanje, prethodna dva objavljena su u Zadru god. 1903. (prevoditelj je također B. Peričić).

A. Strümpell (1853.–1925.) bio je profesor interne medicine i neurologije u Leipzigu, Erlangenu, Wroclawu i Beču. Prevoditelj B. Peričić (1865.–1947.) djelovao je kao bolnički liječnik u Šibeniku, Zadru i Splitu. Objavio je medicinski rječnik, bio je dopisni član JAZU.

Sv. 62. Drago CHLOUPEK: *Patologija i terapija otrovanih bojnim otrovima.* Zagreb 1937., 46 str.

Autor najprije raspravlja općenito o bojnim otrovima, dok u specijalnom dijelu obrađuje djelovanje klora, fozgena, difozgena, klorpikrina, iperita, luizita, kihavaca i suzavaca, cijanovodika i ugljik monoksida. Daje podatke o prvoj pomoći, liječenju i detoksikaciji.

D. Chloupek (1899.–1963.) bio je voditelj Odsjeka za zdravstveno prosvjećivanje Škole narodnog zdravlja u Zagrebu, organizator brojnih higijenskih tečajeva i filmske produkcije Škole.

Sv. 63–66. Ivan Hugo BOTTERI, Mile BUDAK, Rikard HAUPTFELD i Fran SMETANKA: *Klinika i fiziologija vitamina.* Zagreb 1938., 270 str.

Knjiga razmatra fiziologiju vitamina (Smetanka je obradio vitamine B-skupine, Hauptfeld ostale) te klinički dio (Botteri i Budak): avitaminoze, hipovitaminoze te važnost vitamina kod pojedinih bolesti.

M. Budak (1903.–1961.), internist i ftizeolog, djelovao je 1928.–1942. u Klinici za unutrašnje bolesti u Zagrebu, a potom je osnovao i vodio II. internu kliniku kao redoviti profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta. Nakon II. svjetskog rata radio je u Bolnici za tuberkulozu u Zagrebu. R. Hauptfeld (1903.–1988.) bio je predstojnik Zavoda za fiziologiju zagrebačkog Medicinskog fakulteta i sveučilišni profesor. F. Smetanka (1888.–1958.) također je bio sveučilišni profesor i prvi predstojnik Zavoda za fiziologiju zagrebačkoga Medicinskog fakulteta.

Sv. 67–70. *Hitne intervencije praktičnog liječnika.* Zagreb 1938., 282 str.

Zbornik predavanja za usavršavanje liječnika održanih 28.–29. I. 1938. u Zagrebu. Sadržava predavanja: Vinko Vuletić: *Dijagnoza i terapija hitnih internih oboljenja,* Viktor Boić: *Hitne intervencije kod bolesti srca,* Viktor Boić: *Hitne interven-*

cije kod bolesti krvi, Bruno Halle: *O komatoznim stanjima,* Vladimir Ćepulić: *Hitne intervencije kod bolesti bronha, pluća i pleure,* Ivo Ivančević: *Otrovanja,* Ivo Petrić: *Hitne intervencije kod akutnih infekcioznih bolesti,* Radoslav Lopašić: *Hitne intervencije u neuropsihijatriji,* Franjo Durst: *Ruptura uteri, eklampsija,* Stjepan Vidaković: *Krvarenja u opstetriciji i ginekologiji,* Branko Dragišić: *Hitne intervencije u pedijatriji,* Julije Budisavljević: *Ileus,* Hugo Gjanković: *Hitne intervencije kod bolesti želuca, žučnjaka, gušterače i crvuljka,* Vatroslav Florschütz: *Hitne intervencije kod kostoloma i iščašenja,* Janko Šanjek: *Nezgode kao predmet hitne kirurgije,* Ante Šercer: *Hitne intervencije u otorinolaringologiji,* Franjo Kogoj: *Hitne intervencije u dermatovenerologiji,* Andrija Španić: *Hitne intervencije u okulistici.*

Sv. 71–74. *Klinika i terapija bubrežnih bolesti.* Zagreb 1939., 137 str.

Zbornik predavanja održanih 27. I. 1939. u Zagrebu. Sadržava predavanja: Zlatko Šestić: *Opća simptomatologija i funkcionalna ispitivanja bubrega,* Ivan Hugo Botteri: *Internističke bolesti bubrega,* Dinko Sučić: *Terapija internističkih bubrežnih bolesti,* Artur Kohn: *Akutne i kronične infekcije bubrega,* Aleksandar Blašković: *Bubrežni kamenci,* Stevan Matić: *Prirođene anomalije i pomaknuća bubrega, hidronefroza.*

Sv. 75–78. *O klimatoterapiji našega mora.* Zagreb 1940., 207 str.

Zbornik predavanja održanih 26.–27. I. 1940. u Zagrebu. Sadržava predavanja: Josip Goldberg: *Uzdužni i poprečni klimatski profili u našem primorju,* Milan Kovačević: *Tipovi vremena na istočnom Jadranu i neke osobine temperature,* Božo Peričić: *Općenito djelovanje klime našega mora,* Ljubomir Letica i Rafo Ferri: *Djelovanje klime našeg mora na čovječji organizam s osobitim obzirom na kupanje i sunčanje,* Milan Prica: *Prehrana na moru,* Silvije Novak: *Utjecaj morske klime na unutrašnje bolesti,* Mario Krmpotić: *Klimato i talaso terapija na dubrovačkoj rivijeri,* Ante Starčević: *O utjecaju klime našeg mora na kirurške bolesti,* Josip Marković: *O utjecaju klime našega mora na plućne bolesti i tuberkulozu pluća,* Đuro Orlić: *O utjecaju klime našeg mora na plućne bolesti i tuberkulozu,* Miroslav Delić: *O utjecaju klime našega mora na tuberkulozu kosti i zglobova,* Ivo Račić: *Klimatoterapija našega mora kod bolesti nosa, grla i uha,* Ernst Mayerhofer i Branko Dragišić: *Indikacije i kontraindikacije klime našega mora kod dječjih bolesti,* Milan Berger: *O utjecaju klime našega mora na ženske bolesti,* Filip Dražančić: *O utjecaju klime našega mora na ženske bolesti,* Andrija Car: *O utjecaju klime našega mora na očne bolesti,* Niko Bonetić: *O utjecaju klime našega mora na kožne bolesti,* Josip Glaser: *O utjecaju klime našega mora na živčane i duševne bolesti,* Leo Trauner: *Liječenje pićem morske vode,* Vladimir Ćepulić: *Pregled indikacija za klimatoterapiju na našem moru.*

Sv. 79–82. *Ratna medicina (Izabrana poglavlja).* Zagreb 1941. (1942!), 123 str.

Zbornik predavanja održanih 31. I. 1942. u Zagrebu. Sadržava predavanja: Danko Riessner: *Ratna kirurgija,* Vilim Wokaun: *Tetanus i plinski edem,* Zvonimir Pavišić: *Ratne ozljede oka,* Niktopolion Černozubov: *Epidemiologija i profilaksa akutnih zaraznih bolesti u ratu,* Ante Merdžo: *Klinika najčešćih akutnih zaraznih bolesti u ratu.*

Sv. 83, Walter RUKAVINA: *Malteška groznica u Istri.* Zagreb 1949., 77 str.

Monografija o brucelozi. Razmatra se epidemiologija, način infekcije, bakteriološka i imunološka dijagnoza, alergijski testovi, klinička slika u životinja, klinička slika u čovjeka, simptomatologija, diferencijalna dijagnostika i terapija.

W. Rukavina (1896.–1972.), infektolog, bio je voditelj odjela za zarazne bolesti bolnice »Braća dr. Sobol« u Rijeci te profesor riječkoga Medicinskog fakulteta. Osnovao je republički Centar za brucelozu.

Sv. 84. Ante ŠERCER: *Tonzilarni problem.* Zagreb 1950., 75 str. + II table.

Autor raspravlja o anatomiji i embriologiji tonzila, funkciji RES-a, limfocita i limfe, funkciji tonzila, njihovoj ulozi u patologiji, tonzilitisu, fokalnoj infekciji, indikacijama za tonzilektomiju i mogućim komplikacijama.

Sv. 85. Fran MIHALJEVIĆ i Josip FALIŠEVAC: *Leptospiroze kod čovjeka.* Zagreb 1952., 60 str.

Autori daju kratak historijat leptospiroza, napose u nas, razmatraju etiologiju, epidemiologiju, patologiju, kliniku, tijek bolesti, komplikacije, dijagnostiku, prognozu, terapiju i profilaksu.

F. Mihaljević (1900.–1975.), infektolog, čitav svoj radni vijek proveo je u Bolnici za zarazne bolesti u Zagrebu, pretvorivši je u Kliniku za infektivne bolesti, koje je bio predstojnik i redoviti profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta. J. Fališevac (1911.–1991.) bio je njegov najbliži suradnik i nasljednik na mjestu predstojnika Klinike te redoviti sveučilišni profesor.

Sv. 86. *Izabrana poglavlja iz interne medicine.* Zagreb 1958., 103 str.

Uredili Arpad HAHN, Zdenko RADOŠEVIĆ i Mira HALAR. Sadržava priloge: Arpad Hahn i Dako Ivanov: *O antibioticima,* Zdenko Radošević: *Kolagenoze,* Radovan Ivančić i M. Premužić: *Sepsis lenta,* Suzana Šarić: *Indikacije i mogućnosti operativnih zahvata na srcu,* Beata Brausil: *Praktička vrijednost razmaza krvi,* Erik Hauptmann: *Hemolitična bolest,* Milovan Radonić: *Što raditi u praksi s nefrolitijazom,* Laslo Kallai: *Diskinezije žučnog mjehura i žučnih vodova,* Mira Keler: *Kemijske mogućnosti određivanja bjelančevina u serumu.*

Sv. 87. *Izabrana poglavlja iz interne medicine. V. tečaj za usavršavanje liječnika. Interna klinika, Zagreb.* Zagreb 1958., 126 str.

Uredili Arpad HAHN, Zdenko RADOŠEVIĆ i Mira HALAR. Sadržava priloge: Arpad Hahn: *Kolitis i njemu slična stanja,* Laslo Kallai: *Značenje nekih laboratorijskih analiza u dijagnostici bolesti probavnog trakta,* Suzana Šarić: *Terapija srčanih aritmija,* Radovan Ivančić i B. Stefanović: *Upale perikarda,* Ivan Šimonović: *Hemoraški sindrom,* Mira Keler-Bačoka: *Značenje i određivanje sposobnosti vezanja željeza plazme,* Milorad Mimica: *Alergične bolesti u praksi,* N. Kovačić: *Tegobe u klimakteriju,* Zdenko Radošević: *Primjena kortizona u praksi,* Erik Hauptmann: *Citostatici,* Milovan Radonić: *Dijuretici.*

Sv. 88. *Simpozij o raku.* Zagreb 1959., 120 str.

Simpozij održan 29. V. 1958. Uredili Zvonimir KOPAČ, Tihomil BERITIĆ i Mira HALAR. Sadržava priloge: Milan Špoljar: *Organizacija borbe protiv raka,* Zvonimir Kopač: *Neki kritički pogledi na podjelu tumora u benigne i maligne,* Miroslav Knežević: *Etiologija raka,* Raoul Hirtzler: *Neki rezultati biokemijskih istraživanja tumora,* Ferdo Petrovčić: *Karcinogeno i leukemogeno djelovanje rentgenskih i ostalih ionizantnih zraka,* Dimitrije Juzbašić: *Kirurgija u borbi protiv raka,* Mihovil Dekaris: *Rana dijagnoza karcinoma grla maternice,* Milan Schwarzwald: *O karcinomu kože i t.zv. prekancerozama,* Milovan Ćurković i Ivo Drinković: *Dostignuća bronhoskopije i njezine mogućnosti u dijagnostici raka,* Nevenka Ljuština-Ivančić: *Rana dijagnostika malignih tumora oka iz perspektive praktičara,* Milan Špoljar: *Uloga ionizantnih zračenja u liječenju malignih tumora,* Zvonimir Kopač: *O biopsiji malignih tumora i o prekancerskom stanju.*

Sv. 89. *Izabrana poglavlja iz interne medicine. VI. tečaj za usavršavanje liječnika Interne klinike Zagreb.* Zagreb 1961., 139 str.

Predgovor napisao i uredio Arpad HAHN. Sadržava priloge: Radovan Ivančić: *Antikoagulansi i njihova suvremena primjena,* Suzana Šarić: *Praktična vrijednost kateterizacije desne polovice srca,* Arpad Hahn i Stojan Knežević: *Peroralni diuretici,* Milovan Radonić i V. Župnić: *Praktično značenje biopsije bubrega,* Zdenko Radošević: *Kritična ocjena modernih antihipertenziva,* Milorad Mimica: *O dijagnozi i terapiji bronhalne astme,* Laslo Kallai i Stojan Knežević: *Dijagnostika karcinoma pankreasa,* N. Kovačić i Vanja Mikuličić: *Naša iskustva u dijagnostici i liječenju hirzutizma,* Danilo Tepavčević: *Citomorfološka dijagnostika spola,* Ivan Šimonović: *Radioizotopi u internoj medicini,* Mira Keler-Bačoka: *Encimopatologija u internoj medicini,* Erik Hauptmann: *Laboratorijska dijagnostika u suvremenoj hematologiji,* Dako Ivanov i Bruno Mark: *Rezultati liječenja metastaza karcinoma dojke s* E_{39}, Usklađena diskusija: *Prehrana i ateroskleroza.*

Sv. 90. *Hitne intervencije praktičnog liječnika. I.* Zagreb 1962. (1963!), 128 str.

Uredio Tihomil BERITIĆ. Sadržava radove objavljene god. 1962. u *Liječničkom vjesniku* u rubrici »Tečaj za praktičare«. A. Longhino: *Umjetno disanje,* Tihomil Beritić, Dunja Stahuljak i Marko Šarić: *Povrede električnom strujom,* Ivan Mohaček: *Reanimacija kod prestanka srčanog rada,* Zvonimir Horvat: *Sinkopa,* Tihomil Beritić: *Diferencijalna dijagnoza komatoznih stanja,* Zdravko Ašperger: *Hipertenzivne krize i njihovo liječenje,* Milovan Radonić: *Hitno liječenje poremećaja ravnoteže tjelesne vode i elektrolita,* Tihomil Beritić: *Utapljanje,* Zdravko Ašperger: *Incidenti od injekcija,* Duška Blažević: *Postupak liječenja kod stanja akutnog straha,* Vanja Mikuličić: *Liječenje hitnih stanja u nekim endokrinim bolestima,* Zvonimir Maretić: *Otrovne životinje.*

Sv. 91. *Hitne intervencije praktičnog liječnika, II.* Zagreb 1963. (1964!), 104 str.

Uredio Tihomil BERITIĆ. Sadržava radove objavljene god. 1963. u *Liječničkom vjesniku* u rubrici »Tečaj za praktičare«: Zdenko Škrabalo: *Hitna stanja zbog hiperglikemije i hipoglikemije,* Sreto Vukadinović: *Termoregulacija i febrilna stanja kod dojenčadi i male djece,* Pero Bagović: *Treće i četvrto porođajno doba,* F. Tomić: *Reanimacija novorođenčadi metodom direktne transpiracije,* Radovan Ivančić: *Terapija infarkta miokarda,* Jagoda Bolčić-Wickerhauser i Ervin Rajner: *Terapija kisikom kao intervencija praktičnog liječnika,* Blanka Jutriša-Koržinek: *Ozljede oka i njihovo liječenje,* Milan Orešković: *Iznenadna vrtoglavica,* Ljubomir Čečuk: *Akutna retencija urina,* Tihomil Beritić: *Akutno otrovanje hipnoticima i sedativima,* Zvonimir Krajina: *Postupak praktičnog liječnika kod stranog tijela dišnih putova,* Duško Mardešić: *Konvulzije dječje dobi.*

Zamišljena da izlazi šest puta na godinu *Medicinska biblioteka* nije izdržala taj tempo. Iz tablice vidljiv je raspored objavljenih knjiga u pojedinim godinama.

Godina	Objavljeno knjiga	Broj svezaka	Godina	Objavljeno knjiga	Broj svezaka
1927.	5	1–6	1941.	1*	79–82
1928.	4	7–12	1942.	0	–
1929.	4	13–18	…	…	…
1930.	3	19–24	1949.	1	83
1931.	2	25–30	1950.	1	84
1932.	3	31–36	1951.	0	–
1933.	5	37–42	1952.	1	85
1934.	3	43–47	…	…	…
1935.	2	55–60	1958.	2	86–87
1936.	2	55–60	1959.	1	88
1937.	2	61–62	1960.	0	–
1938.	2	63–70	1961.	1	89
1939.	1	71–74	1962.	1*	90
1940.	1	75–78	1963.	1*	91

Na knjigama označenim * navedena je dotična godina, no one su stvarno objavljene godinu dana kasnije

Na svescima 1. do 82. označeno je da su objavljene nakladom *Liječničkog vjesnika,* na svescima 83. i 84. stoji da su objavljeni nakladom Zbora liječnika Hrvatske, svezak 85. objavljen je nakladom Zbora liječnika Hrvatske i Centralnoga higijenskog zavoda – odjela za zdravstveno prosvjećivanje, dok je na svescima 86. do 91. kao nakladnik naveden opet *Liječnički vjesnik.*

Osim *Medicinske biblioteke Liječničkog vjesnika* u Hrvatskoj su u razdoblju između dvaju svjetskih ratova izlazile još tri važnije biblioteke. Časopis *Ars therapeutica* što ga je izdavala kemijsko-farmaceutska tvornica »Kemika« u Zagrebu pokrenuo je svoju *Biblioteku za praktičnu terapiju,* u kojoj je objavljeno sedam svezaka:

1. *Pregled liječenja gonorrhoe,* 1931.
2. *Liječenje reumatičnih oboljenja,* 1932.
3. V. Bazala: *Ginekološka krvarenja,* 1932.
4. *Tuberkuloza,* 1932.
5. *Poremećaji trudnoće i njihovo liječenje,* 1933.
6. V. Bazala: *Ženska gonoreja,* 1934.
7. B. Stein: *O liječenju debljine,* 1938.

Časopis *Medicus* kemijsko-farmaceutske tvornice »Kaštel« u Zagrebu izdavao je svoju *Medicinsku praktičnu biblioteku,* u kojoj je objavljeno također sedam svezaka:

1. *Moderna terapija spastičkih stanja,* 1937.
2. *Uloga roborancija u savremenoj medicini,* 1938.
3. *Hormonska terapija u ginekologiji,* 1938.
4. *Farmakologija centralnog živčanog sistema,* 1938.
5. *Srce i krvne žile,* 1939.
6. *Reumatizam,* 1939.
7. *Triumf kemoterapije,* 1939.

Zanimljivo je da ove biblioteke, baš kao što *Medicinsku biblioteku* izdaje *Liječnički vjesnik,* a ne Zbor liječnika Hrvatske, izdaju časopisi *Ars therapeutica* i *Medicus,* a ne tvornice Kemika i Kaštel. Iako su pisane na visokoj stručnoj razini, ipak imaju bar latentnu promidžbenu poruku. Treću je biblioteku izdavala zagrebačka nakladna knjižara »Minerva« pod naslovom *Zdravstvena biblioteka »Minerve«,* a objavljeno je šest svezaka:

1. V. Ćepulić: *Tuberkuloza,* 1934.
2. M. Grossmann: *O debljanju i mršavljenju,* 1934.
3. J. Körbler: *Rak,* 1934.
4. B. Stein: *Bolesnici i liječnici,* 1934.
5. S. Zanela: *Higijena žene,* 1935.
6. Š. Čajkovac: *O spolnim bolestima,* 1936.

Knjige iz programa *Zdravstvene biblioteke »Minerve«* popularnog su karaktera. Svoj medicinsko-izdavački plan »Minerva« će 1936. god. okruniti izdavanjem našeg prvog medicinskog leksikona, a to je *Leksikon zdravlja.*

Medicinska biblioteka »Liječničkog vjesnika« ostaje dakle vodeća ne samo po količini izdanih knjiga (njih 49), svom obujmu (više od 4300 stranica) već i po svojoj respektabilnoj kakvoći. U njoj su objavljene naše prve monografije iz endokrinologije, hematologije, čeljusne kirurgije i dr., ona prati aktualne potrebe medicinskog čitateljstva (primjerice monografija o bojnim otrovima uoči II. svjetskog rata). O pojedinim strukama neka nas informira sljedeća tablica:

Med. struka	Broj knjiga	Med. struka	Broj knjiga
Klin. propedeutika	2	Čeljusna kirurgija	1
Patol. anatomija	1	Odontologija	1
Interna medicina	3	Otorinolaringologija	1
Dijabetologija	3	Ginekologija i porodništvo	3
Hematologija	1	Venerologija	4
Nefrologija	3	Onkologija i radioterapija	3
Art. hipertenzija	1	Fizijatrija i klimatoterap.	2
Infektologija	4	Vojna medicina	2
Ftizeologija	3	Urgentna medicina	3
Reumatologija	1	Ekonomika zdravstva	1
Opća kirurgija	2	Znanost o vitaminima	1
Ortopedija	2	Flebologija	1

Po svojoj strukturi to nisu bili samo priručnici za praktičnog liječnika, već i udžbenici za studente medicine, a posljednjih godina i tekstovi za poslijediplomski studij. Autori tih djela bili su naši najistaknutiji stručnjaci.

Značenje *Medicinske biblioteke »Liječničkog vjesnika«* golemo je, i kao što je *Medicinska enciklopedija* kapitalno djelo našeg medicinskog izdavaštva u drugoj polovici XX. stoljeća, tako je *Medicinska biblioteka* najveći medicinski izdavački pothvat prve polovice XX. stoljeća. Ta se činjenica ne smije zanemariti pri razmatranju dugogodišnje povijesti *»Liječničkog vjesnika«*.

LITERATURA

1. *Grmek MD, Dugački V.* Hrvatska medicinska bibliografija, I/3. Zagreb: JAZU; 1984.
2. *Dugački V.* Građa za bibliografiju Zbora liječnika Hrvatske. Liječ Vjesn 1974;96:92–7.

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

VII. GODIŠNJI KONGRES
HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA
7th ANNUAL CONGRESS
OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Rovinj – Hotel Eden, 14.–16. listopada 2005.

Obavijesti i prijave: Prof. dr. sc. B. Ćurković,
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12,
10000 Zagreb

Pismo uredniku
Letter to the Editor

HIPERKALEMIJA I TAHIKARDIJA SA ŠIROKIM QRS-KOMPLEKSIMA U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

HYPERKALEMIA AND WIDE QRS COMPLEX TACHYCARDIA IN A DIALYSIS PATIENT

Poštovani gospodine uredniče,

Hiperkalemija je jedan od najčešćih elektrolitskih i metaboličkih poremećaja koji ugrožavaju život.[1] U bolesnika na dijalizi hiperkalemija je u 24% slučajeva razlogom hitne dijalize uzrokujući smrtu 3–5% slučajeva. Glavni uzrok nastanka hiperkalemije u bolesnika na dijalizi je povećan unos kalija prehranom.[2] Kod hiperkalemije dolazi do smanjenja omjera unutarstaničnog i izvanstaničnog kalija čime se mijenja stanični membranski potencijal. U miokardu to dovodi do depresije kontraktilnosti, kondukcije, automatičnosti i ekscitabilnosti. Hiperkalemija se klinički očituje slabošću mišića s mogućom progresijom do mlohave paralize. Zbog opasnosti od nastanka ventrikularne fibrilacije i asistolije, kardiogeni efekti hiperkalemije imaju u praksi primarnu važnost.[3] Zbog toga je poznavanje EKG znakova hiperkalemije od velike kliničke važnosti u otkrivanju i liječenju ovog potencijalno letalnog elektrolitskog poremećaja.

Tradicionalno se pojedine elektrokardiografske promjene vežu za određenu koncentraciju serumskog kalija. Primjerice, u rasponu kalemije od 5,0 do 6,5 mmol/l nastaju visoki, šiljasti T-valovi, dok kod kalemije iznad 6,5 mmol/l postupno nestaje P-val i dolazi do širenja QRS-kompleksa. Kod koncentracije serumskog kalija iznad 8 mmol/l prošireni QRS-kompleksi se stapaju s T-valovima i stvaraju tzv. EKG sliku bez valova (*»sine wave appearance«*). Iako se EKG manifestacije hiperkalemije općenito razvijaju progresivno i proporcionalno porastu serumskog kalija, novije studije pokazuju da se težina hiperkalemije ipak ne može precizno korelirati s postojećim elektrokardiografskim promjenama. Razlog tomu su različita individualna »osjetljivost« na povišen serumski kalij, mogućnost istodobnog postojanja drugih elektrolitskih poremećaja te eventualno već prisutne EKG promjene zbog neke druge srčane bolesti.[4] Utvrđeno je da bolesnici s visokim serumskim kalijem mogu imati tek minimalne EKG promjene, EKG s atipičnim abnormalnostima ili potpuno uredan EKG nalaz, a ventrikularna fibrilacija i asistolija mogu biti prve EKG manifestacije hiperkalemije.[5] Iz ovih zapažanja proizlazi zaključak da se stvarna težina hiperkalemije ne smije procjenjivati izolirano samo iz laboratorijskog nalaza ili elektrokardiograma. Budući da je učinak hiperkalemije nepredvidivo letalan, a većina bolesnika ima EKG promjene pri kaliju višem od 6,7 mmol/l, ima autora koji predlažu da se hiperkalemija liječi kao hitno stanje: 1) kod serumskog kalija višeg od 6,5 mmol/l bez obzira na to postoje li EKG efekti hiperkalemije, 2) kod EKG promjena tipičnih za hiperkalemiju bez obzira na visinu serumskog kalija.[4]

Ako se kod hiperkalemije jave poremećaji srčanog ritma, oni su obično bradikardne forme, dok su tahiaritmije karakteristične za hipokalemiju. Tahikardni poremećaj uz hiperkalemiju upućuje na istodobnu prisutnost drugog patološkog zbivanja u organizmu.[6]

Nedavno smo u svom Centru morali hitno dijalizirati bolesnika koji se prezentirao akutnim edemom pluća i elektrokardiografskom slikom tahikardije sa širokim QRS-kompleksima uzrokovanom hiperkalemijom (8,4 mmol/l). Tahikardija sa širokim QRS-kompleksima diferencijalnodijagnostički može biti težak problem. To je regularna tahikardija s frekvencijom 120–200/min i trajanjem QRS-kompleksa 0,12 ili više sekundi. Najčešće se javlja kod bolesnika s ishemijskom bolesti i kongestivnim zatajenjem srca uz težak hemodinamski poremećaj, što nalaže potrebu hitne intervencije.[7] Kod svih bolesnika koji se u hitnim službama prezentiraju uz tahikardiju širokim QRS-kompleksima uvijek treba misliti na moguću neravnotežu kalija i magnezija posebno u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Oni tada u pravilu ne reagiraju na uobičajenu primjenu antiaritmika ili kardioverziju. U takvim je slučajevima terapija izbora hemodijaliza.[8]

U uvjetima kada iz logističkih razloga dijalizu nije moguće početi odmah, a budući da je učinak hiperkalemije na miokard nepredvidiv, moraju se primijeniti lijekovi s hipokalemičkim učinkom od kojih najveću djelotvornost imaju kalcij glukonat i inzulin s glukozom.[9]

Uklanjanje suvišnog kalija hemodijalizom postiže se upotrebom otopina za dijalizu s koncentracijom kalija nižom od one u serumu bolesnika.[10] Za većinu stabilnih bolesnika na hemodijalizi upotrebljavaju se otopine s koncentracijom kalija od 2 mmol/l s obzirom na iskustvo da se upotrebom te koncentracije izbjegava nastanak opasne hipokalemije (serumski kalij niži od 3,3 mmol/l) s mogućim nastankom opasnih aritmija. Standardnom koncentracijom od 2 mmol/l u dijaliznoj otopini izbjegava se i moguć nastanak visoke predijalizne hiperkalemije (serumski kalij viši od 6 mmol/l). Kod predijalizne kalemije niže od 4 mmol/l preporučuju se otopine s koncentracijom kalija od 4 mmol/l.[11] Za bolesnike s predijaliznim kalijem iznad 7 mmol/l otopine s niskom koncentracijom kalija (0–1 mmol/l) omogućuju učinkovitije uklanjanje kalija nego standardni koncentrati s 2 mmol/l kalija. Otopine s niskom koncentracijom kalija mogu u određenim okolnostima dovesti do prebrze promjene koncentracije kalija u serumu, što može izazvati ekstrasistoliju i tahiaritmiju pa je potreban oprez kod bolesnika s ozbiljnim bolestima srca.[12]

Svaki centar za dijalizu trebao bi uz otopinu sa standardnom koncentracijom kalija imati u zalihama i određenu količinu otopina s nižom i višom koncentracijom kalija. Nažalost, takve otopine nisu na listi registriranih lijekova Republike Hrvatske, što smatram velikom manjkavošću u izboru lijekova koji nam stoje na raspolaganju u svakodnevnome liječenju bolesnika na dijalizi.

Ovim sam pismom posebno želio skrenuti pozornost na činjenicu da se tijekom procesa hemodijalize liječnici susreću sa složenim i za život opasnim komplikacijama koje treba brzo i ispravno dijagnosticirati i liječiti. Hemodijaliza je metoda liječenja u okviru subspecijalnosti. Zbog složenosti postupka,

dijagnostike i liječenja bolesnika na dijalizi logično bi bilo da se njome bave isključivo specijalisti internisti ili pedijatri. Međutim, u većini naših manjih dijaliznih centara pri domovima zdravlja (ali i u nekim bolničkim centrima) dijalizom se bave i liječnici opće medicine koji imaju dodatnu edukaciju iz dijalize. Ima primjera gdje u pojedinom manjem centru za dijalizu rade samo liječnici opće medicine. Upravo u malim, udaljenim centrima liječnik se često mora i može osloniti samo na sebe, posebno u liječenju hitnih stanja. Svjesni odgovornosti i zahtjeva samostalnog rada u dijalizi, većina kolega postavlja zahtjev da im se odobri neka od navedenih specijalizacija. Nažalost, budući da naši domovi zdravlja vrlo teško ostvaruju zahtjeve za odobravanjem specijalizacija, mladim liječnicima je rad u centrima za dijalizu često samo »usputna stanica« zbog čega ponekad i napuštaju svoje ustanove. Pridružujem se njihovim naporima i nastojanjima da ostvare pravo na specijalizaciju s kojom bi se vratili u svoje matične centre za dijalizu stručno osposobljeni i s puno većom radnom motivacijom. Podupirem nastojanja kolega specijalista koji pokazuju iskrenu volju i zalaganje u rješavanju ovog problema kako bi se unaprijedila kvaliteta liječenja u našim dijaliznim centrima za dobrobit svih naših bolesnika.

dr. Davor Podbevšek, specijalist internist
Centar za dijalizu – Dom zdravlja Korčula

LITERATURA

1. *Mattu A, Brady WJ, Robinson DA.* Electrocardiographic Manifestations of hyperkalemia. Am J Emer Med 2000;18:721–9.
2. *Sacchetti A, Stuccio N, Panebianco P, Torres M.* ED hemodialysis for treatment of renal failure emergencies. Am J Emerg Med 1999;17:305–7.
3. *Weiner M, Epstein FH.* Signs and symptoms of electrolyte disorders. Yale J Biol Med 1970;43:76–109.
4. *Ahmed J, Weisberg LS.* Hyperkalemia in dialysis patients. Seminars in dialysis 2001;14:348–56.
5. *Szerlip HM, Weiss J, Singer I.* Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. Am J Kid Dis 1986;7:461–5.
6. *Tannen RL.* Hypokalemia and hyperkalemia. U: Massary SG, Glasscock RJ, ur. Textbook of Nephrology. Baltimore: William and Wilkins; 1995, str. 313–26.
7. *Zipes DP.* Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. U: Braunwald E, ur. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1995, str. 640–704.
8. *Dhamarajan TS, Villanueva HJ, Dhamarajan L.* Wide complex tachycardia in a dialysis patient. Seminars in dialysis 2001;14:67–9.
9. *Weisberg L.* Potassium homeostasis. U: Carlson RW. Geheb MA, ur. Principles and Practice of Medical Intensive Care. Philadelphia: WB Saunders; 1993, str. 1179.
10. *Feig PV, Sterns RH.* Effect of potassium removal during hemodialysis on the plasma potassium concentration. Nephron 1981;27:25.
11. *Grassmann A, Uhlenbush-Korwer I, Bonnie-Shorn E, Vienken J.* Composition and management of hemodialysis fluids. Pabst science publishers. 2000;2:122–35.
12. *Ronco C, Fabris A, Feriani M.* Hemodialysis fluid composition. U: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, ur. Replacement of renal function, Oxford University Press 1996, str. 256–76.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Milorad Miro Mimica
(1920. – 2003.)



Krajem prosinca 2003. godine ispratili smo na zagrebačkom krematoriju doajena naše alergologije, vrsnog internista, začetnika kliničke epidemiologije u nas. Rođen je na jadranskoj obali u Mimicama kraj Omiša prije 85 godina. Životni ga je put nakon završene osnovne škole vodio u Split, a potom na studij medicine 1939. godine u Zagreb. Ratni vihor prekinuo je studij, ali humano usmjerenje prof. Mimica realizirao je u jedinicama Zagrebačkog korpusa s kojim je ušao u Zagreb. Studij medicine završio je 1946. godine, a kao stipendist francuske vlade poslijediplomski studij iz medicinske bakteriologije realizirao je na Pasteurovu institutu. Iskustvo stečeno u Francuskoj odmah je kao specijalizant bakteriologije prenio na Medicinski fakultet u Zagrebu. Ljubav prema holističkom pristupu u medicini usmjerava ga 1951. specijalizaciji interne medicine u Internoj klinici na Rebru gdje 1956. polaže specijalistički ispit. Doktorsku disertaciju »Kliničko značenje mikroorganizama kod sindroma iritabilnog kolona/kroničnog kolitisa« obranio je 1959. Od završene specijalizacije uže mu je područje interesa alergologija koju usavršava 1960. u SAD-u (Cincinnati – Ohio i New York). Na natječaju Internog odjela Bolnice »Dr. J. Kajfeš« izabran je za šefa 1962. gdje je do 1970. dogradio odjel i organizirao rad na modernim osnovama, posebice glede kliničke alergologije u nas. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu habilitira se 1964. s temom »O kliničkim tipovima i patogenezi bronhalne astme«. 1965. preuzima dužnost šefa Katedre interne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a 1968. stječe zvanje primarijusa te izvanrednog profesora interne medicine.

Publicira niz znanstvenih i stručnih radova, ali ne zapostavlja ni društvene aktivnosti u Zboru liječnika Hrvatske (potpredsjednik), predsjednik Alergološke sekcije. Predsjednik je Savjeta zdravstvenog centra grada Zagreba, poslanik je Socijalno-zdravstvenog vijeća Savezne skupštine. Bio je član Europske i Američke akademije za alergiju, redoviti član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, član Senata AMZH. 1971. započinje prof. Mimica rad u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU kao znanstveni savjetnik i voditelj Odjela za opću kliničku medicinu. Pokretač je i nosilac nekoliko znanstvenih projekata praćenja učestalosti, uzročnih čimbenika i tijeka čestih kroničnih nezaraznih bolesti. Pobornik holističkog i socijalnog pristupa u medicini, prof. Mimica je sa suradnicima u radovima iz tog razdoblja upozorio na moguće preventivne, rane terapijske i gospodarski prihvatljive dijagnostičke pristupe najčešćim kroničnim bolestima, što ove projekte svrstava u vrlo važne i u svjetskim dimenzijama. Radovi publicirani iz tih istraživanja bit će neiscrpno vrelo korisnih podataka i putokaz medicini u Hrvatskoj u XXI. stoljeću. Na postdiplomskom studiju Sveučilišta u Zagrebu predavao je predmet Metodika znanstvenog rada za koji je napisao Uvod u medicinska istraživanja. Stručni priručnik Interna medicina u praksi dopunjen kasnije prilozima suradnika doživio je pet izdanja. U svojim radovima (više od 160) prenosio je bogato znanje medicinske mikrobiologije, virologije, alergologije, interne medicine, epidemiologije, metodike znanstvenog rada i etike u medicini. Sa Zajednicom mirovinskog i invalidskog osiguranja organizirao je poseban poslijediplomski studij ocjene radne sposobnosti na Medicinskom fakultetu. Uz to je kao nesebičan voditelj bio mentor nizu magistranada i doktoranada, pobornik znanstvene istine i primjene modernih informatičkih tehnologija. Znanstveni rad uvijek je vezao s razvojem medicinske prakse u koju je prof. Mimica posebno kao kliničar bio stalno i neposredno uključen.

Nije zaboravio ni rodni kraj, uvijek se tamo rado vraćao te je sa suradnicima o svome rodnome mjestu sastavio etnografsko-antropološku knjigu »Knjiga općena«. Kao erudit nemirna duha, čovjek širokih vizija koje ponekad nisu bile shvaćene, nije prihvaćao granice, volio je sve ljude. Zadnjih se godina posvetio više antropologiji – proučavanju evolucije ljudskog roda. Etički pristup u radu s bolesnicima i u epidemiološkim studijima prenosio je na svoje učenike, vizionarstvo moderne medicine u svoje radove, knjige. Velika ljubav prema obitelji, rodnom kraju, Zagrebu i Hrvatskoj zračila je iz prof. Mimice. Od niza priznanja i ordena najdražom je smatrao Nagradu grada Zagreba.

Vječna hvala i slava humanistu, nježnom suprugu i brižnom ocu, nesebičnom učitelju, izvrsnom intelektualcu, iskrenom domoljubu prof. Miloradu Miri Mimici.

Prim. dr. sc. Ladislav Krapac

Dr. Grozdana Mogoš-Horvat
(22. 8. 1927. – 14. 12. 2004.)



Dr. Grozdana Mogoš-Horvat, specijalist školske medicine, preminula je u Zagrebu 14. prosinca 2004. godine. Rođena je 22. kolovoza 1927. godine u Erdutu gdje joj je otac bio u službi, a djetinjstvo i mladost provela je u Vinkovcima. Nakon završene gimnazije i ispita zrelosti u Vinkovcima 1945. godine, upisuje se u Zagrebu na Medicinski fakultet na kojem diplomira 31. listopada 1951. godine.

Nakon Prvoga svjetskog rata prof. dr. Andrija Štampar organizirao je zdravstvenu zaštitu školske djece i omladine tako da je školski liječnik provodio njihovu potpunu zdravstvenu zaštitu (preventivu i kurativu). Kasnije su se školski liječnici educirali tijekom specijalizacije školske medicine koju je razradio prim. dr. Živko Prebeg. Dr. Grozdana Mogoš-Horvat bila je među prvim liječnicima koji su specijalizirali školsku medicinu (23. svibnja 1956.) nakon čega je cijeli svoj radni vijek posvetila zdravstvenoj zaštiti školske djece i omladine.

Od 1956. do 1958. godine bila je šef Školske poliklinke Doma narodnog zdravlja Vinkovci, a nakon toga šef Školskog dispanzera Doma narodnog zdravlja Maksimir u Zagrebu. Od 1961. godine pa do kraja svog radnog vijeka (1987. godine) radi u Dispanzeru za školsku djecu i omladinu u Domu narodnog zdravlja Donji grad u Zagrebu (kasnije nazvanom Dom zdravlja Centar).

Pratila je stručnu literaturu te svojim radovima sudjelovala na sastancima, seminarima, simpozijima i kongresima školske medicine u zemlji i inozemstvu. U Sekciji školske medicine Zbora liječnika Hrvatske bila je vrlo aktivna i savjesno obavljala različite dužnosti (blagajnik i član Upravnog odbora Sekcije). Od samog osnutka Udruženja liječnika školske medicine Jugoslavije (1974. godine) bila je vrlo aktivni član Udruženja.

Za svoj je rad dobila različita priznanja, diplomu HLZ-a, a 1985. godine nagrađena je i državnim Ordenom za zasluge na radu.

Marljivo je i savjesno radila usprkos povremenim zdravstvenim teškoćama. Znala je uspostaviti dobar kontakt sa školskom djecom i njihovim roditeljima i dobro je surađivala s nastavnicima i profesorima u školama koje su joj bile povjerene.

Zračila je mirom i staloženošću. Njezin istančani osjećaj za humor i realnost bili su osobito zapaženi u napetim situacijama. U Školskom dispanzeru DZ Centar, gdje je provela gotovo cijeli radni vijek, njezin je smisao za humor značajno pridonosio dobrim međuljudskim odnosima. Bila je omiljena među kolegama i medicinskim sestrama s kojima je radila.

Dr. Grozdana Mogoš-Horvat rođena je u liječničkoj obitelji te je od djetinjstva suosjećala s ljudima koji su bolesni ili u nevolji. Tijekom Domovinskog rata primila je u svoju kuću prognanike i nesebično im pomagala.

Primjerna suradnja i međusobno poštovanje među liječnicima Školskog dispanzera DZ Centar razvilo se u trajno prijateljstvo, koje se nastavilo i nakon odlaska u mirovinu. Na posljednjem ispraćaju dr. Grozdane Mogoš-Horvat u ime kolegica i kolega iz Hrvatskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu oprostila se dr. Ivanka Koder-Krištof i zahvalila našoj kolegici na njezinu uzornom radu s mladima, na etičnosti i ljubavi prema svima koji su se s njom susretali. Naša će nam draga i plemenita dr. Grozdana Mogoš-Horvat ostati u trajnome sjećanju.

Prim. dr. Margarita Peraica

Prim. doc. dr. sc. Miljenko Mrakovčić
(26. 3. 1920. – 4. 2. 2005.)



Ovih se dana, nakon teže bolesti, ugasio jedan vrijedan i bogat liječnički i pedijatrijski život. U svojoj 84. godini umro je u Zagrebu dr. Miljenko Mrakovčić.

Rođen je u Puntu na otoku Krku, gdje je pohađao osnovno školovanje. Srednju školu završava u poznatoj gimnaziji u Krku. Medicinski fakultet završava u Zagrebu 1948. godine. Nakon staža izabran je 1949. godine za asistenta u Dječjoj klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu kod prof. Ernesta Mayerhofera i prof. Nike Skrivanelija. Zadnji dio specijalističkog staža provodi u Rijeci. Specijalistički ispit položio je u Dječjoj klinici u Zagrebu 1953. godine. Nakon više poziva odaziva se te nastupa u Banjoj Luci na mjestu šefa Dječjeg odjela. Odlazi u kraj gdje je vladala strašna dječja zdravstvena problematika, pa je npr. mortalitet dojenčadi spadao među najveće u jugoistočnoj Europi. Odlazi poput misionara u bespuća teške i neizvjesne patologije. Kao gotovo jedini pedijatar prionuo je poslu na tom pedijatrijski pustom terenu uz parolu »Ustaj i bori se«. Postepeno je taj mali odjel prerastao u samostalnu dječju bolnicu sa čak 220 kreveta. Za ilustraciju: uz znatno unapređenje stručnog rada, odjelni laboratorij i knjižnica mogli su biti primjer i mnogim klinikama. U bolnici je radilo čak 15 liječnika. Tijekom četrnaestogodišnjeg rada u Banjoj Luci objavio je 32 stručna i znanstvena rada u domaćim i inozemnim časopisima. Tada je stekao i naslov primarijusa, a posebno mu je priznanje dodijeljeno titulom docenta na Medicinskom fakultetu u Sarajevu. Za boravka u Banjoj Luci, uz omiljenost u narodu, stekao je i niz vrijednih priznanja, pa tako i ono Veselina Masleše.

Rješenjem Zavoda za međunarodnu tehničku suradnju SR BiH, 1968. godine upućen je na rad u Opću bolnicu etiopske armije u Addis Abebi gdje je u svojstvu šefa Dječjeg odjela radio do 1974. godine osvojivši simpatije djece i roditelja, koliko domaćeg stanovništva, toliko i onih naše kolonije. Svojim je radom podigao ugled naše medicine u tom kraju. Tako je npr., imao sam prilike to pročitati, jugoslavenski ambasador u Etiopiji na Mrakovčićevu odlasku iz te zemlje u oproštajnom pismu koje vrvi pohvalama zbog stručnosti i humanosti, preporučio da bi on trebao zauzeti neku višu funkciju u jednom projektu Organizacije ujedinjenih naroda.

A onda, od 1974. godine svoj rad nastavlja u Njemačkoj u Dječjoj klinici u Fuldi, gdje je djelovao kao *Oberarzt*. Istodobno, u trajanju od jedne godine do umirovljenja 1985. obavljao je i dužnost šefa klinike. To priznanje u Njemačkoj i nije baš tako često za stranca. Nekrolozi o Miljenku nedavno izašli u njemačkome tisku neposredno nakon njegove smrti najbolje o tome govore. Tako glasoviti profesor Tollner naglašava da je Mrakovčić bio uzor i svojom stručnošću i ljudskošću, čovjek od kojega su mnogo naučili, pogotovo u domeni tropskih bolesti. U drugom dnevniku grupa njemačkih liječnika iz Fulde ističe, između ostaloga, kako su se kod njega uvijek nalazili nada, razumijevanje i pomoć.

Mrakovčić je bio nadasve vrijedan i savjestan liječnik, za kojega nije bilo radnog vremena ni odlaska kući nakon dežurstva. Promatrajući ga počešće, nerijetko sam se divio njegovoj kritičnosti i razumnosti u obradi bolesnika te majstorstvu u diferencijalnodijagnostičkim znanjima.

U privatnome životu Miljenko je bio idealan prijatelj, mudar savjetodavac te uzoran suprug i otac obitelji. Osim u obitelj i medicinu bio je zaljubljen u svoj kraj – Punat i otok Krk – gdje je često uz onu primorsku buricu »burdadama« križao krčko more svojom nagnutom jedrilicom. Volio je neizmjerno ljude svojega rodnog kraja, svoje bodule, a i oni njega. Tu ljubav stekao je brojnim uslugama. Stoga nije čudo što mu je njegova susjeda Puntarka svoj govor nad grobom zaključila riječima da smo »ponosni aš smo ga znali i imeli.« Veliki broj njegovih Puntara doputovao je toga dana na zadnji ispraćaj u Zagreb. Svaki baš s kitom krčkih »ulika«, ružmarina, kuša, javorike, bilja koje ga je toliko vezalo za rodni kraj.

I tako, na kraju njegova bogatog životnog opusa, možemo s pjesnikom kliknuti: »Imao se rašta i roditi.«. Njegova Marija te Ana i Ivo mogu biti puni ponosa na svoga supruga i oca.

Dragi Miljenko, hvala Ti neizmjerna u ime svih nas i neka Ti je laka hrvatska zemlja.

Prof. dr. sc. Slavko Perović

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

PETI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI

s međunarodnim sudjelovanjem

u Zadru od 21. do 24. rujna 2005. godine

Glavne teme Kongresa:

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

KRAJNJI ROK ZA PRIMITAK SAŽETAKA JE 31. SVIBANJ 2005. GODINE.

Sažeci se šalju na adresu: Prof. dr. sc. Željko Reiner, Klinički bolnički centar Zagreb, 10000 Zagreb, Šalata 2, odnosno na e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr

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

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