ČIMBENICI RIZIKA I KAROTIDNA ATEROSKLEROZA U BOLESNIKA S TRANZITORNOM ISHEMIJSKOM ATAKOM

RISK FACTORS AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK

IRENA PINTARIĆ, PETAR FILIPOVIĆ-GRČIĆ, ŽELJKO REINER, MERI MATIJACA, SNJEŽANA TOMIĆ, ŽELJKO GRBIĆ*

Deskriptori: Prolazni ishemijski moždani udar – etiologija; Arterioskleroza – komplikacije; Bolesti karotidne arterije – komplikacije

Sažetak. Radi utvrđivanja povezanosti razine lipida u serumu, arterijske hipertenzije, pušenja i dijabetesa sa stupnjem aterosklerotskih promjena karotidnih arterija, 56 muškaraca (srednja dob = 62,9 godina, S.D = 9,4) podvrgnuto je ultrazvučnom pregledu karotidnih arterija. Prema ultrazvučnom nalazu (kriteriji obojenog doplera), bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine (prva – uredan nalaz ili suženje lumena arterije <50%; druga – suženje ≥50% ili ulceracija aterosklerotičkog plaka). Prvu skupinu činilo je 36 (64,3%), a drugu 20 (35,7%) bolesnika. Srednje vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL i HDL-kolesterola te triglicerida u serumu nisu se značajno razlikovale između bolesnika u prvoj i drugoj skupini i bile su u granicama normale. Nije bilo ni značajne razlike između obje skupine u zastupljenosti dijabetesa, pušenja ili arterijske hipertenzije. Primjenom logističke regresijske postupne analize dokazano je da jedino životna dob signifikantno povećava rizik od značajne karotidne arterioskleroze (s relativnom šansom od 2,0, 95% CI:1-4.3). Ovakvi rezultati upućuju na važnost životne dobi u patogenezi ateroskleroze.

Descriptors: Ischemic attack, transient – etiology; Arteriosclerosis – complications; Carotid artery diseases – complications

Summary. In order to identify association between serum lipid levels, hypertension, smoking, diabetes and the severity of carotid atherosclerosis, ultrasonography of extracranial arteries was performed in 56 male patients (age: $\bar{x}$=62.9 years, S.D.=9.4) with transient ischaemic attack. According to color doppler criteria, patients were divided into two groups – Group I: <50%, Group II: ≥50% stenosis of the carotid artery. In Group I, there were 36 (64.3%), and in Group II 20 (35.7%) patients. No significant differences between those two groups were found regarding mean levels of total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, and triglycerides (normolipemic levels were found in both groups). Two groups were compared also concerning the incidence of hypertension, diabetes and smoking, and no significant difference was found, as well. Stepwise multiple logistic regression analysis revealed that only age significantly increased the risk of severe carotid atherosclerosis (odds ratio 2.0, 95% CI:1-4.3). These results show the influence of age in pathogenesis of carotid atherosclerosis.

Liječ Vjesn 2004;126:57–60

Hipertenzija, dijabetes, pušenje i hiperlipidemija čimbenici su rizika u nastanku koronarne bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti.[1–5] Debljina intima-medija karotidnih arterija (kao pokazatelj rane ateroskleroze) te aterosklerotički plakovi odnosno stenoza karotidnih arterija (kao posljedica uznapredovalog procesa), značajno su povezani s koronarnom bolesti srca i cerebrovaskularnom bolesti.[6,7]

Premda su rezultati brojnih istraživanja upućivali na povezanost povećane koncentracije kolesterola u krvi i moždanog udara, rezultati drugih su to prilično uvjerljivo opovrgnuli.[8–11] Ovakve nedoumice razjašnjene su odvojenim promatranjem ishemijskog i hemoragijskoga moždanog udara. Hiperkolesterolemija je čimbenik rizika za nastanak ishemijskoga moždanog udara, dok su hemoragijski češće povezani sa sniženom koncentracijom kolesterola.[12] Međutim, epidemiološka istraživanja govore da su za patogenezu ateroskleroze karotidnih arterija i nastanak moždanog udara, čini se, najvažniji arterijska hipertenzija i dijabetes.[3,13,14]

Posljednjih je godina prilično dobro razjašnjeno koji su čimbenici rizika važni za nastanak moždanog udara te kakva je njihova pojedinačna uloga i međusobna povezanost. Ostaje još nejasna njihova važnost za nastanak tranzitorne ishemijske atake, koja se smatra pretečom moždanog udara. Upravo je zbog toga cilj ovog istraživanja bio otkriti postoji li povezanost koncentracije kolesterola i triglicerida u serumu, hipertenzije, pušenja i dijabetesa sa stupnjem aterosklerotskih promjena karotidnih arterija u bolesnika s tranzitornom ishemijskom atakom.

Bolesnici i metode

Bolesnici. Analizirani su podaci 56 muškaraca u dobi od 37 do 77 godina ($\bar{x}$=62.9±9.4), koji su bili hospitalizirani u razdoblju od 2000. do 2003. godine na Odjelu za neurologiju KB Split zbog tranzitorne ishemijske atake. Ni jedan bolesnik nije do pojave simptoma tranzitorne ishemijske atake imao nikakve tegobe povezane s cerebrovaskularnom bolesti. Ni u jednog bolesnika do tada nije utvrđena hiperlipidemija. Temeljem anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda te EKG-a isključena je koronarna bolest srca i periferna vaskularna bolest. U svih ispitanika neurološki su se simptomi povukli u roku od 24 sata.

Rizični čimbenici. Bolesnici koji su ikad prije pušili definirani su kao pušači, neovisno o broju popušenih cigareta.

* **Odjel za neurologiju Kliničke bolnice Split** (doc. dr. sc. Irena Pintarić, dr. med.; Petar Filipović-Grčić, dr. med.; dr. sc. Meri Matijaca, dr. med.), **Klinika za interne bolesti KBC-a Rebro, Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med.), **Zavod za patologiju Kliničke bolnice Split** (doc. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.), **Zavod za radiologiju Kliničke bolnice Split** (mr. sc. Željko Grbić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Pintarić, Odjel za neurologiju, KB Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno 18. prosinca 2003., prihvaćeno 29. travnja 2004.

Hipertenzija je definirana na temelju anamneze ili vrijednosti sistoličkog tlaka >140 mmHg ili dijastoličkog >90 mmHg nakon najmanje triju uzastopnih mjerenja.

Dijabetes melitus definiran je višekratnom, natašte, povišenom razinom glukoze u krvi (>7,8 mmol/l) i/ili uzimanjem antidijabetika.

Lipidi. Za mjerenje razine lipida u serumu uzorci venske krvi uzimani su između 8 i 9 sati ujutro, najmanje 12 sati nakon zadnjeg obroka, prema uputama International Committee for Standardization in Haemathology.[15] Ukupni kolesterol, triglyceridi i HDL-kolesterol određivani su enzimskom metodom uz pomoć komercijalnih testova tvrtke Boehringer-Manheim, Njemačka. LDL-kolesterol izračunan je s pomoću Friedwaldove formule.[16]

UZ karotida. Analizirani su obostrano proksimalni i distalni segmenti zajedničke karotidne arterije, bifurkacija te proksimalni i distalni segmenti unutarnje i vanjske karotidne arterije na bolesniku u supinacijskom položaju. Sve preglede obavio je isti liječnik standardnom tehnikom uporabom pulsnoga doplerskog skenera (sonda od 6 MHz, Siemens »Sonoline«, Njemačka). Svi segmenti evaluirani su longitudinalno i transverzalno s anteriornim, lateralnim i posteriornim pristupom. Aterosklerotska promjena definirana je kao plak kad je debljina intima-medija bila veća od 1,3 mm.[17] Ultrazvučni nalaz s jednim ili više takvih aterosklerotskih plakova ocijenjen je kao pozitivan nalaz. Stenoza karotidne arterije evaluirana je obojenim doplerom.[18] Prema ultrazvučnom nalazu karotidnih arterija bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Prvu su činili bolesnici u kojih su nađene morfološki normalne stijenke karotidnih arterija ili pak plakovi koji ne dovode do značajnih suženja lumena krvne žile (<50%). Drugu skupinu činili su bolesnici u kojih je registrirano suženje lumena krvne žile ≥50% ili značajna ulceracija aterosklerotskog plaka.

Statistička obrada. Podaci su obrađeni statističkim paketom Statistica 6. Numeričke varijable izražene su srednjom vrijednosti ±S.D. Neparametrijske varijable izražene su u postocima. Usporedba dviju skupina ispitanika učinjena je primjenom t-testa za numeričke varijable (dob, koncentracije lipida) te hi-kvadrat testa za neparametrijske varijable (pušenje, dijabetes, hipertenzija). Logistička regresijska postupna analiza primijenjena je za suženje karotidne arterije kao ovisnu varijablu i rizične čimbenike kao neovisne varijable.

Rezultati

Srednje vrijednosti lipida u serumu muškaraca s tranzitornom ishemijskom atakom (n=56) bile su u granicama normale (tablica 1). U prvoj skupini bolesnika s normalnim ili blago promijenjenim karotidama (<50% suženje lumena) bilo je 36 muškaraca (64,3%), dok je drugu skupinu s umjereno ili jako izraženim suženjem karotidnih arterija (≥50% lumena) činilo 20 muškaraca (35,7%). Primjenom t-testa uspoređene su te dvije skupine bolesnika s obzirom na životnu dob i koncentraciju lipida u serumu (ukupni kolesterol, LDL i HDL-kolesterol, triglyceridi), no nisu nađene statistički značajne razlike među njima (tablica 2). Valja napomenuti da je razina ukupnog kolesterola bila čak i nešto niža, a HDL-kolesterola viša u ispitanika sa značajno suženim karotidnim arterijama. Ipak, u toj skupini ispitanici su bili neznatno stariji ($\bar{x}$=66 godina, S.D.=7,47).

Tablica 1. *Razine lipida u serumu muškaraca s tranzitornom ishemijskom atakom (n=56)*

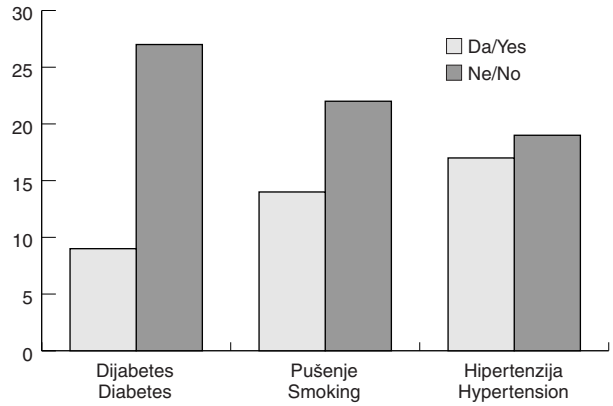
Table 1. *Serum lipid levels in men with transient ischaemic attacks (n=56)*

Pokazatelj Parameter (mmol/L)	$\bar{X}$ ± S.D.
Ukupni kolesterol/Total cholesterol	5,15 ± 1,31
LDL-kolesterol/LDL cholesterol	2,70 ± 1,17
HDL-kolesterol/HDL cholesterol	1,05 ± 0,58
Triglyceridi/Triglycerides	1,68 ± 0,92

Tablica 2. *Dob i razine lipida u serumu bolesnika s blagim (N=36) i značajnim suženjem (N=20) karotidnih arterija*

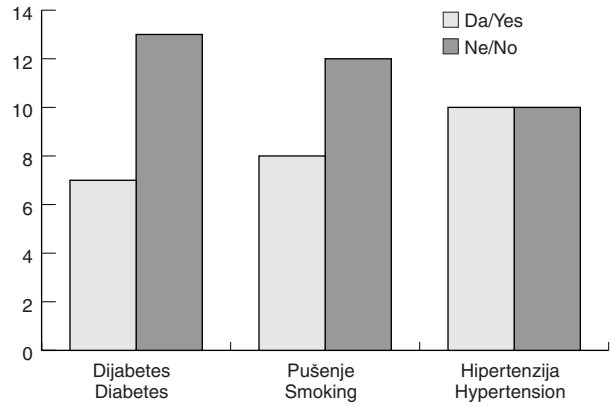
Table 2. *Age and serum lipid levels in patients with mild (N=36) and significant (N=20) carotid stenosis*

Pokazatelji Parameters	$\bar{X}$ ± S.D. N=36	$\bar{X}$ ± S.D. N=20	P
Ukupni kolesterol (mmol/L) Total cholesterol	5,4 ± 1,34	5,14 ± 1,25	0,45
LDL-kolesterol (mmol/L) LDL cholesterol	2,97 ± 1,24	3,05 ± 1,14	0,81
HDL-kolesterol (mmol/L) HDL cholesterol	1,17 ± 0,69	1,21 ± 0,89	0,87
Triglyceridi (mmol/L) Triglycerides	2,04 ± 1,03	1,76 ± 0,74	0,28
Dob (godine) Age (years)	61 ± 9,9	66 ± 7,47	0,06



Slika 1a. *Učestalost rizičnih čimbenika u bolesnika s blagom aterosklerozom karotidnih arterija (N=36)*

Figure 1a. *Incidence of risk factors in patients with mild carotid atherosclerosis (N=36)*



Slika 1b. *Učestalost rizičnih čimbenika u bolesnika sa značajnim suženjem karotidnih arterija (N=20)*

Figure 1b. *Incidence of risk factors in patients with severe carotid atherosclerosis (N=20)*

Hi-kvadrat testom nije dokazana nikakva značajna razlika u zastupljenosti pušača, dijabetičara i hipertoničara između bolesnika prve i druge skupine (slika 1a i 1b).

Primjenom logističke regresijske postupne analize u kojoj je neovisna varijabla suženje karotidne arterije (kao kategorij-

ska varijabla DA=suženje >50%, NE=suženje <50%), a potencijalni prediktori (neovisne varijable): životna dob (dekade), pušenje (da-ne), hipertenzija (da-ne), dijabetes (da-ne), LDL-kolesterol (mmol/L) i trigliceridi (mmol/L) našlo se da je jedini nezavisni značajni prediktor životna dob, i to s relativnom šansom od 2,0 (95% CI:1-4.3).

Rasprava

Niz istraživanja upozorio je na ovisnost rizičnih čimbenika u nastanku moždanog udara o životnoj dobi.[1,2,8,11,12] Utjecaj dobi na razvitak ateroskleroze tumači se dvojako – mehanizmom fizioloških vaskularnih promjena i vremenski duljem izlaganju tradicionalnim čimbenicima rizika.[19,20] Ovisno o životnoj dobi mijenja se i značajnost učinka pojedinih čimbenika rizika. Tako je u starijoj populaciji hipertenzija, uz pušenje, najviše povezana s povećanom prevalencijom karotidne ateroskleroze. U mlađih bolesnika pak aterosklerotski su se plakovi na karotidnim arterijama češće javljali u dijabetičara.[21]

Iako su rezultati nekih istraživanja upućivali na izravnu povezanost koncentracije kolesterola u serumu s debljinom stijenke karotidne arterije, druga nisu uspjela dokazati jasnu i čvrstu povezanost koncentracije kolesterola i smrtnosti zbog moždanog udara.[22,23] Čini se da je učinak lipida u serumu na cerebrovaskularnu bolest ovisan o dobi, pa se nakon 50. godine života smanjuje, a nakon 60. godine čak možda i nestaje.[19] Rezultati našeg istraživanja pokazali su normalne razine lipida (ukupnog kolesterola, LDL i HDL-kolesterola te triglicerida) u serumu bolesnika s tranzitornom ishemijskom atakom.[24] Normolipemičke vrijednosti zabilježene su čak i u skupini bolesnika u kojih su registrirane uznapredovale aterosklerotske promjene te značajne smetnje protoka krvi kroz karotide. Nije dokazana nikakva povezanost razine lipida sa stupnjem karotidne ateroskleroze, a ni s godinama života.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazali su visoku učestalost dijabetesa (28,6%), pušenja (39,3%) i hipertenzije (48,2%) u muškaraca s tranzitornom ishemijskom atakom. No, incidencija ovih čimbenika rizika nije bila veća u skupini bolesnika sa značajnim suženjem lumena karotidnih arterija (>50%), niti je dokazana njihova povezanost sa stupnjem karotidne ateroskleroze. Nasuprot ovakvim spoznajama, ostala istraživanja koja su razmatrala povezanost debljine intima-medija, aterosklerotskih plakova ili suženja karotidnih arterija s rizičnim čimbenicima razmimoilaze se jedino oko stupnja povezanosti pojedinačnih čimbenika s aterosklerotskim promjenama. Tako se pušenje smatra sve važnijim čimbenikom rizika u nastanku moždanog infarkta, a neki rezultati upućuju na povezanost ne samo aktivnog već i pasivnog pušenja, s debljinom stijenke karotidne arterije.[25,26] Hipertenzija je pak prema nekim studijama najvažniji čimbenik rizika za nastanak cerebrovaskularne, ali i kardiovaskularne bolesti.[13,27,28] Mehanizmi kojima povišeni arterijski tlak potiče nastanak ateroskleroze vjerojatno uključuju izmijenjenu funkciju endotela, hemodinamički stres i brojne metaboličke promjene.[29,30] Izgleda da granična hipertenzija potiče nastanak zadebljanja intime-medije arterije, ali ne utječe značajno na razvitak karotidnih aterosklerotskih plakova i stenozu arterije.[14]

U našem istraživanju 48,2% bolesnika bili su hipertoničari, a oni su bili podjednako zastupljeni i u skupini ispitanika s blagim ili nikakvim aterosklerotskim promjenama stijenki karotida, kao i u onoj sa značajnim promjenama karotidnog protoka. Naši su rezultati sukladni s postavkama o hipertenziji kao čimbeniku rizika u poticanju ateroskleroze zbog djelovanja na debljinu stijenke. Vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka mjerene tijekom boravka u bolnici svim bolesnicima bile su u granicama normale ili se radilo o umjerenoj hipertenziji. S obzirom na to da su te vrijednosti praćene tijekom kratkog vremena (ovo nije bila »follow up« studija), odlučili smo se hipertenziju uvrstiti kao neparametrijsku varijablu (da-ne), što je onemogućilo precizniju statističku obradu.

Primjenom logističke regresijske postupne analize dokazali smo da je životna dob jedina relevantna odrednica za nastanak ateroskleroze karotidne arterije u bolesnika s tranzitornom ishemijskom atakom.

Ovakvi rezultati vjerojatno su djelomice i posljedica malog i izabranog (samo bolesnici s tranzitornom ishemijskom atakom) uzorka, ali istodobno upućuju na potrebu prospektivnog istraživanja na većem broju bolesnika kako bi dobili svoju konačnu potvrdu.

LITERATURA

1. *Elkind MS, Sacco.* Stroke risk factors and stroke prevention. Semin Neurol 1998;18:429–40.
2. *Muller HR, Buser MW*. Smoking and hypertension: risk factors for carotid stenosis. J Neurol 1991;238:97–102.
3. *Elmore EM, Mosquera A, Weinberger J*. The prevalence of asymptomatic intracranial large vessel disease: the role of diabetes. J Neuroimaging 2003;13:224–7.
4. *Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambles LE, Sziklo M*. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol 1991;134: 250–6.
5. *O'Leary DM, Polar JF, Kronmal RA*. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. Stroke 1992;23:1752–60.
6. *Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, MacMahan MR, Tompson CJ, Heiss G, Crouse JR III*. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. Circulation 1990;82:1230–42.
7. *O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr*. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med 1999;340:14–22.
8. *Wolf PS, Kannel WB, Dawber TR*. Prospective investigation: the Framingham Study and the epidemiology of stroke. Adv Neurol 1978;19:107–20.
9. *Frank JW, Reed DM, Grove JS, Benfante R*. Will lowering population levels of serum cholesterol affect total mortality? J Clin Epidemiol 1992; 45:333–46.
10. *Lindestrom E, Boysen G, Nyboe J*. Influence of total cholesterol. High density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. BMJ 1994;30:911–5.
11. Prospective Study Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346:1647–53.
12. *Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R*. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol and antioxidants. Stroke 1999;30:2535–40.
13. *Lemne C, Jogestrand T, De Faire U*. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. Stroke 1995;26:34–39.
14. *Su TC, Jeng JS, Chien KL, Sung KC, Hsu HC, Lee YT*. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis. Stroke 2001; 32:2265–78.
15. International Committee for Standardization in Haemathology (ICSH): Standardization of blood specimen collection procedure for reference values. Clin Lab Haematol 1982;4:83–6.
16. *Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS*. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499–502.
17. *Zanchetti A, Bond MG, Hennig M i sur*. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: J Hyperten 1998;16: 949–61.
18. *Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar-Puretić M, Vuković V, Malić M, Thaller N, Demarin V*. Correlation of carotid color doppler and angiographic findings in patients with symptomatic artery stenosis. Acta Clin Croat 2000; 39:215–20.
19. *Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB i sur*. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure and cigarette smoking on carotid stenosis. New Engl J Med 1997;337:561–562.
20. *Stevens J, Jianwen C, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL*. The effect of age on association between body-mass index and mortality. New Eng J Med 1998;338:1–7.
21. *Zimarino M, Cappeletti L, Venarucci V, Gallina S, Scarpignato M, Acciai N, Calafiore AM*. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an

observational study among candidates for coronary arteriography. Atherosclerosis 2001;159:165–73.
22. *MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H*. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Circulation 1998; 97:1784–90.
23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344:1383–9.
24. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Europ J Cardiovasc Prevent Rehabil 2003;10(suppl 1):s1–78.
25. *Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J for the Cardiovascular Health Study (CHS)* Collaborative Research Group. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. Circulation 1994;90:2905–8.
26. *Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt S, Evans G, Heiss G*. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. Arch Int Med 1994;154:1272–82.
27. *O'Donnel CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani JE, Mennekens CH*. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increased risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation 1997; 95:1132–7.
28. *Pan WH, Bai CH, Chen JR, Chiu HC*. Associations between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia and hypertension. Stroke 1997;28:88–94.
29. *Panza JA, Quyyuami AA, Brush JE, Epstein SE*. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. New Engl J Med 1990;323:22–7.
30. *Ilyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, Mikami H, Ogihara T*. Endothelial dysfunction exists in patients with hypertension and precedes overt atherosclerotic disease. Am Heart J 1996;132:779–82.

ZASTUPLJENOST NEINVAZIVNIH (Tis) I MINIMALNIH INVAZIVNIH KARCINOMA (T1a,b) MEĐU KARCINOMIMA DOJKE U SPLITSKOJ REGIJI

THE PROPORTION OF NON-INVASIVE (Tis) AND MINIMAL INVASIVE CANCERS (T1a,b) AMONG BREAST CANCERS IN SPLIT REGION

JOŠKO BEZIĆ, DAVORKA SUTLOVIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, IVANA KUZMIĆ-PRUSAC, ANTONIO ALUJEVIĆ, BRANKA VRBIČIĆ*

Deskriptori: Dojka, tumori – patologija, epidemiologija; Karcinom in situ – patologija, epidemiologija; Tumori, invazivnost; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Zbog provođenja programa mamografskog probira te unapređenja javnozdravstvenih mjera u svrhu ranog otkrivanja karcinoma dojke, u svijetu se biopsije tkiva dojke sve više obavljaju u svrhu patohistološke dijagnostike nepalpabilnih, mamografski otkrivenih promjena. U usporedbi s razdobljem prije uvođenja mamografskog probira, biopsije mamografski otkrivenih promjena sadržavaju znatno veći broj minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b), neinvazivnih (*in situ*) karcinoma (Tis) te karcinoma s prognostički povoljnim histološkim podtipovima. Cilj ovoga rada bio je procijeniti osnovne patohistološke karakteristike karcinoma dojke u splitskoj regiji, s posebnim naglaskom na neinvazivne (*in situ*) karcinome te minimalne invazivne karcinome dojke. Rezultati rada su dobiveni analizom patohistoloških obilježja 937 karcinoma dojke operiranih u KB Split u petogodišnjem razdoblju (1997–2001), a koji su otkriveni u sredini u kojoj ne postoji program ranog otkrivanja raka dojke. Proporcija minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b) iznosila je 15,16%, a *in situ* karcinoma (Tis) 2,78% u ukupnoj seriji. Udio bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (N1) u čitavoj seriji bio je 42,9%, a u skupini minimalnih invazivnih karcinoma 14,78%. Mali postotak neinvazivnih karcinoma te minimalnih invazivnih karcinoma dojke u splitskoj regiji nameće potrebu provođenja aktivnih mjera ranog otkrivanja karcinoma dojke, s posebnim naglaskom na uvođenje organiziranoga mamografskog probira dijela ženske populacije.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology, epidemiology; Carcinoma in situ – pathology, epidemiology; Neoplasm invasiveness; Croatia – epidemiology

Summary. As a result of the use of screening mammography and the introduction of programs for early detection of breast cancers, many breast biopsies are now performed for small, non-palpable, mammographically detected abnormalities. In contrast to breast biopsies in the premammographic era, breast biopsies for mammographic abnormalities contain a greater number of minimal invasive breast cancers (T1a,b), non-invasive-*in situ* cancers (Tis), and histological types of breast cancers with excellent prognosis. The aim of this study was to estimate the basic histopathologic features of breast cancers in Split region, with emphasis on in situ and minimal invasive cancers. The results of this study are achieved by analysis of pathohistologic characteristics of 937 breast cancers surgically removed in Split Clinical Hospital in the five year period (1997–2001), detected in population without early breast cancer detection programs. The proportion of minimal invasive cancers (T1a,b) and *in situ* cancers (Tis) was 15.16% and 2.78%, respectively. Axillary nodal metastases (N1) occurred in 42.9% of patients of the whole

*** Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Klinička bolnica Split** (Joško Bezić, dr. med.; mr. sc. Davorka Sutlović, dipl. ing.; doc. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; doc. dr. sc. Ivana Kuzmić-Prusac, dr. med.; mr. sc. Antonio Alujević, dr. med.; Branka Vrbičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. J. Bezić, Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno 30. listopada 2002., prihvaćeno 12. veljače 2004.

group, and in the group of minimal invasive cancers nodal metastases occurred in 14.78% of cases. The small percentage of T1a,b and Tis cases of breast cancers in Split region suggests the necessity for introduction of breast cancer early detection programs, with the emphasis on screening mammography programs in a part of female population.

Liječ Vjesn 2004;126:60–65

Karcinom dojke najčešća je maligna bolest žena zapadnog svijeta, čija učestalost trajno raste u proteklim desetljećima. U svrhu otkrivanja ove bolesti u ranim, potencijalno izlječivim kliničkim stadijima, mnoge su zemlje uvele mamografski probir. Klinički pokusi kojima se procjenjivala efikasnost mamografskog probira pokazali su da je on uzrokovao smanjenje mortaliteta od raka dojke za 20–39% među ženama starijim od 50 godina.[1,2] Promjene su se posljedično očitovale i u patohistološkim karakteristikama tumora. Od osamdesetih godina prošlog stoljeća raste udio minimalnih, nepalpabilnih karcinoma dojke, kao i udio neinvazivnih (*in situ*) karcinoma.[3] Još uvijek ne postoji konsenzus oko granične veličine minimalnih invazivnih karcinoma. »American Cancer Society« te američki »Breast Cancer Detection Demonstration Projects« rabe kao graničnik veličinu maksimalnog promjera tumora od 9 mm, dok Američka kirurška udruga te britanski »National Breast Screening Programme« rabe vrijednost maksimalnog promjera od 10 mm.[4,5] Učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima kod minimalnih invazivnih karcinoma je između 10 i 20%, dok je ona kod karcinoma dojke otkrivenih programom mamografskog probira još niža.[5] Ovi su karcinomi uz to i niskoga histološkoga gradusa, uz visoku proporciju patohistoloških podtipova s izrazito povoljnom prognozom kao što su tubularni, kribriformni, mucinozni i tubulo-lobularni karcinom dojke.[5] Udio neinvazivnih karcinoma također je u značajnom porastu, uz smanjenje udjela *in situ* karcinoma visokoga histološkoga gradusa. U posljednje se vrijeme uz spomenute promjene, pojavljuje niz novih prognostičkih čimbenika, otkrivenih imunohistokemijskim ili molekularnim analizama tumorskog tkiva dojke, čiji se značaj intenzivno proučava te u multivarijatnim analizama uspoređuje sa standardnim prognostičkim čimbenicima.

Cilj ovoga rada bio je procijeniti osnovne patohistološke karakteristike karcinoma dojke koji su operirani u petogodišnjem razdoblju u Kliničkoj bolnici Split, s posebnim naglaskom na utvrđivanje broja neinvazivnih karcinoma te minimalnih invazivnih karcinoma dojke, uz analizu njihovih patohistoloških karakteristika. Kako je riječ o karcinomima koji su otkriveni u populaciji u kojoj ne postoji program ranog otkrivanja karcinoma dojke, kao ni sustavni mamografski probir, dobivene rezultate usporedili smo s onima iz centara u kojima je postotak žena s redovitim periodičnim mamografskim pregledima visok, ili u kojima postoji organizirani mamografski probir.

Materijal i metode

Ovim su radom obuhvaćeni patohistološki podaci dobiveni analizom 937 susljedno operiranih karcinoma dojke u Kliničkoj bolnici Split, u razdoblju od 1997. do 2001. godine. Podaci su dobiveni analizom patohistoloških izvješća pohranjenih u registru Odjela za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Kliničke bolnice Split. Tumori su s obzirom na veličinu podijeljeni u sljedeće grupe: tumori s najvećim promjerom ≤2 cm, tumori s najvećim promjerom od 2 do 5 cm i tumori s najvećim promjerom >5 cm. Tumori s najvećim promjerom ≤2 cm su prema TNM klasifikaciji podijeljeni u tri podskupine: T1a koja obuhvaća tumore čiji je najveći promjer ≤0,5 cm (uključivši i mikroinvazivne karcinome, T1mic), T1b koja obuhvaća tumore s najvećim promjerom 0,6–1 cm te T1c koja obuhvaća tumore s najvećim promjerom od 1,1 do 2 cm.[6] U minimalne invazivne karcinome ubrojili smo tumore s najvećim promjerom ≤1 cm (T1a,b).[5] Pojedina patohistološka izvješća bila su bez podataka o najvećem promjeru tumora (3,62% slučajeva), pri čemu je u najvećem broju slučajeva bila riječ o difuznom zahvaćanju parenhima dojke tumorom, bez formiranja ograničene tumorske mase. Karcinomi su podijeljeni u uobičajene histološke podtipove prema općeprihvaćenim patohistološkim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, a histološki stupanj diferencijacije procijenjen je u skladu s Bloom-Richardsonovim sustavom stupnjevanja karcinoma dojke.[7,8] Histološki stupanj diferencijacije neinvazivnih (*in situ*) karcinoma procijenjen je na osnovi citonuklearne i arhitekturalne diferencijacije po kriterijima Hollanda i suradnika.[9] Status limfnih čvorova procjenjivan je patohistološkom analizom izoliranih limfnih čvorova iz pazušnoga masnog tkiva, pri čemu je vršena hemisekcija svakog izoliranog limfnog čvora. U pojedinim slučajevima s malim nakupinama metastatskog tumorskog tkiva u čvorovima (mikrometastaze) upotrijebljena je imunohistokemijska metoda dokazivanja tumorskih stanica, standardnom avidin-biotin-peroksidaznom tehnikom na fiksiranom tumorskom materijalu uklopljenom u parafin. Protutijela upotrijebljena u imunohistokemijskoj metodi bila su citokeratin i epitelni membranski antigen (EMA) (Dako, Danska), pri čemu se membranski pozitivitet bojenja smatrao dokazom epitelnog podrijetla stanica te je govorio u prilog metastatskom procesu u limfni čvor. Status limfnih čvorova nije bio poznat u 10,25% slučajeva. Bolesnice koje su podvrgnute mastektomiji bile su uobičajeno podvrgnute i disekciji pazušnih limfnih čvorova, dok su bolesnice s kirurški poštednim zahvatima u kombinaciji s radijacijskom terapijom ili bez nje mogle biti i bez aksilarne disekcije, ili su naknadnu disekciju mogle obaviti u drugoj ustanovi. Bolesnice koje su imale najmanje jedan limfni čvor zahvaćen metastazom smatrane su kao N+. Uz ukupan broj N+ slučajeva u cjelokupnom materijalu, određivali smo broj N+ slučajeva za skupinu malih invazivnih karcinoma (T1a,b). N+ bolesnice podijeljene su u 3 skupine: bolesnice sa zahvaćenim jednim limfnim čvorom (solitarna metastaza), bolesnice sa 2–3 pozitivna limfna čvora te bolesnice sa četiri ili više limfnih čvorova zahvaćenih metastazom. Sadržaj estrogenih receptora u karcinomima je rutinski određivan biokemijskom »Dextran-coated charcoal« (DCC) metodom pri čemu je granična vrijednost pozitiviteta iznosila 5 fmol/mg detektiranog proteina. Kod nekih je minimalnih invazivnih karcinoma zbog male tumorske mase upotrijebljena imunohistokemijska metoda (IHC) određivanja estrogenih receptora, pri čemu je upotrijebljeno protutijelo estrogenski receptor 1D5 (Dako, Danska). Rezultati imunohistokemijske metode prikazani su s pomoću semikvantitativne »histochemical score« (H-score) metode, pri čemu su vrijednosti >50 smatrane pozitivnima.[10] Izrazito estrogen-pozitivnim tumorima smatrani su oni sa DCC vrijednostima iznad 100 fmol/mg, odnosno sa H-scoreom iznad 150.

Rezultati

U razdoblju od 1997. do 2001. godine u Kliničkoj bolnici Split operirano je 937 karcinoma dojke. Pri tome je karcinoma muške dojke bilo 8 (0,85%).

Raspodjela karcinoma u odnosu na najveći promjer tumora prikazana je na tablici 1.

Iz tablice 1. vidljivo je da je skupini minimalnih invazivnih karcinoma dojke (T≤1 cm, T1a,b) pripadalo 15,16% tumora, dok je skupini neinvazivnih karcinoma dojke (Tis) pripadalo svega 2,78% tumora. Mikroinvazivnih karcinoma, koji su na tablici ubrojeni u skupinu T1a,b, bilo je 7 (0,75%). Srednji

Tablica 1. *Distribucija karcinoma dojke s obzirom na najveći promjer tumora*
Table 1. *Distribution of breast cancers according to tumour greatest diameter*

Veličina tumora Tumour size	Broj Number	Postotak Percentage
in situ	26	2,78
≤1 cm	142	15,16
1–2 cm	312	33,30
2–5 cm	353	37,63
>5 cm	70	7,47
Nepoznat/Unknown	34	3,62

maksimalni promjer tumora u čitavoj je seriji iznosio 2,65 cm, a vrijednosti su se kretale u rasponu od 0,3 cm do 20 cm. Srednji maksimalni promjer minimalnih invazivnih karcinoma iznosio je 0,85 cm, a vrijednosti su se kretale u rasponu od 0,3 cm do 1 cm.

Razvrstavajući karcinome po histološkom tipu, najveći je broj otpadao na duktalne karcinome (69,05%), koje su slijedili lobularni karcinomi (10,57%) te miješani duktalni i lobularni karcinomi (4,06%). Svi ostali histološki tipovi karcinoma bili su zastupljeni u zanemarivu postotku. Karcinomi čiji je histološki tip udružen s posebno povoljnom prognozom, a u koje spadaju tubularni, kribriformni, mucinozni i tubulolobularni karcinom, činili su svega 3,09% svih karcinoma u seriji.

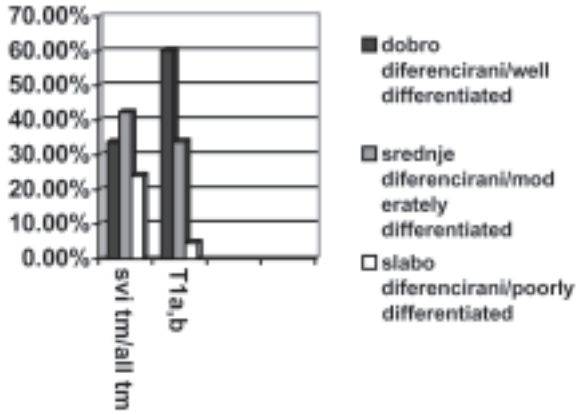
Dobro diferenciranih karcinoma bilo je 33,65%, srednje diferenciranih 42,31%, dok je skupini slabo diferenciranih karcinoma pripadalo 23,92% tumora. Histološki stupanj diferencijacije nije bio naveden u 11,26% slučajeva. Kada se skupina minimalnih invazivnih karcinoma dojke promatra izdvojeno, onda je 60,15% karcinoma pripadalo skupini dobro diferenciranih, 33,84% karcinoma skupini srednje diferenciranih, a 4,51% karcinoma skupini slabo diferenciranih tumora. Raspodjela stupnjeva histološke diferencijacije u čitavoj skupini karcinoma, u odnosu na skupinu minimalnih invazivnih karcinoma prikazana je na slici 1.

U trenutku postavljanja dijagnoze 46,85% bolesnica bilo je bez metastaza u pazušnim limfnim čvorovima, dok je 42,90% bolesnica imalo metastazu u jednom ili više pazušnih limfnih čvorova. Status pazušnih limfnih čvorova bio je nepoznat u 10,25% bolesnica. Kada se skupina minimalnih invazivnih karcinoma dojke promatra izdvojeno, 80,28% bolesnica čiji tumori pripadaju skupini malih invazivnih karcinoma bilo je bez lokoregionalnih metastaza u limfne čvorove, dok su se iste nalazile u 14,78% slučajeva. Status pazušnih limfnih čvorova bio je nepoznat u 4,93% bolesnica s minimalnim invazivnim karcinomom. Odnos N+ i N– bolesnica u ove dvije skupine karcinoma prikazan je na slici 2.

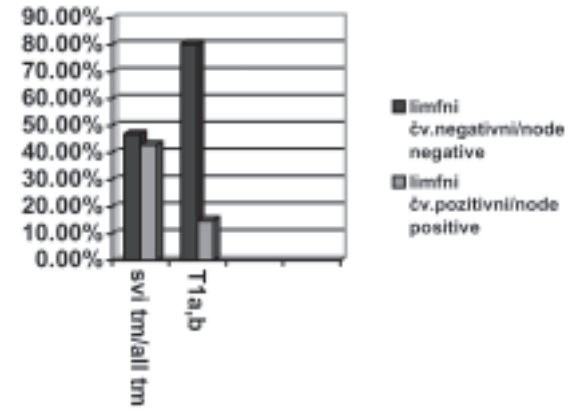
Kod N+ bolesnica cjelokupne serije se u 28,61% slučajeva se radilo o solitarnoj metastazi u limfni čvor, u 26,87% slučajeva bila su zahvaćena 2 ili 3 limfna čvora, dok je skupini s 4 ili više zahvaćenih limfnih čvorova pripadalo 44,53% bolesnica. U skupini N+ bolesnica s minimalnim invazivnim karcinomom solitarna metastaza u limfni čvor našla se u 42,86% slučajeva, dok je proporcija bolesnica s 2 ili 3 zahvaćena limfna čvora te pacijentica s 4 ili više zahvaćenih čvora bila jednaka – 28,57%. Odnos broja zahvaćenih limfnih čvorova u ove dvije skupine karcinoma prikazan je na slici 3.

Patohistološki tipovi neinvazivnih karcinoma dojke (Tis) prikazani su na tablici 2.

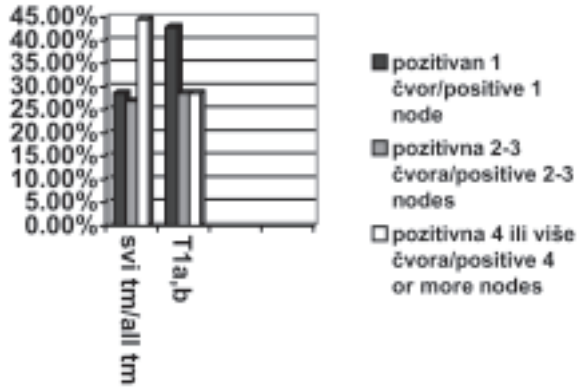
Kada se skupina duktalnih *in situ* karcinoma promatra odvojeno, onda je na intraduktalne karcinome niskog gradusa otpadalo 5,89% slučajeva, intermedijarnoga gradusa 41,18% slučajeva, a na intraduktalne karcinome visokoga gradusa 29,41%



Slika 1. *Distribucija stupnjeva histološke diferencijacije (Bloom-Richardsonov sustav gradiranja) u čitavoj skupini tumora, te u skupini minimalnih invazivnih karcinoma dojke (T1a,b)*
Figure 1. *Tumour histological grade distribution (Bloom-Richardson grading system) in the whole group of tumours, and in the group of minimal invasive cancers (T1a,b)*



Slika 2. *Distribucija statusa limfnih čvorova u čitavoj skupini tumora te u skupini minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b)*
Figure 2. *Lymph node status distribution in the whole group of tumours, and in the group of minimal invasive cancers (T1a,b)*



Slika 3. *Distribucija broja zahvaćenih limfnih čvorova u čitavoj skupini tumora te u skupini minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b)*
Figure 3. *The number of positive lymph nodes distribution in the whole group of tumours, and in the group of minimal invasive cancers (T1a,b)*

slučajeva. Histološki gradus intraduktalnih karcinoma nije bio naveden u 23,53% slučajeva.

Kada su karcinomi razvrstavani s obzirom na sadržaj estrogenskih receptora, na estrogen-pozitivne neoplazme u čitavoj

Tablica 2. *Patohistološki tipovi neinvazivnih karcinoma dojke (Tis)*
Table 2. *Pathohistological types of non-invasive breast cancers (Tis)*

Histološki tip Histological type	Broj (%) Number (%)
Papilarni intraduktalni karcinom Intraductal papillary carcinoma	7 (26,92)
Duktalni karcinom in situ Ductal in situ carcinoma	17 (65,38)
Lobularni karcinom in situ Lobular in situ carcinoma	1 (3,85)
Duktalni + lobularni karcinom in situ Mixed ductal and lobular in situ carcinoma	1 (3,85)

seriji otpadalo je 70,54% tumora, pri čemu je skupini izrazito estrogen-pozitivnih tumora (DCC>100 fmol/ml, H-score>150) pripadalo 21,22% neoplazma. U skupini minimalnih invazivnih karcinoma na estrogen-pozitivne neoplazme otpadalo je 73,47% tumora, pri čemu je skupini izrazito estrogen-pozitivnih tumora pripadalo 23,47% neoplazma. U skupini minimalnih invazivnih karcinoma status hormonskih receptora određivan je u 15,31% tumora imunohistokemijskom metodom.

Rasprava

Do početka 80-ih godina prošlog stoljeća glavni je zadatak patologa uključenih u proučavanje tumorske patologije dojke uglavnom bio dijagnosticiranje invazivnih karcinoma, pri čemu su se dvojbeni slučajevi redovito rješavali u korist dijagnoze maligne bolesti dojke. Kako se danas, zahvaljujući mamografskom probiru, sve češće dijagnosticiraju benigne lezije koje klinički oponašaju malignu bolest dojke, takav je pristup uvelike promijenjen. Dogodila se dakle radikalna promjena stava patologa prema biopsiji dojke – bojazan »hipodijagnosticiranja« maligniteta je zamijenjen bojazni njegova »hiperdijagnosticiranja«.

Udruga američkih patoanatoma je 1999. godine na konferenciji posvećenoj prognostičkim čimbenicima u solidnih tumora, prognostičke čimbenike kod karcinoma dojke podijelila u tri kategorije: prvu kategoriju označavali su čimbenici za koje je sigurno dokazano da imaju prognostičko značenje te su korisni u kliničkom tretmanu bolesnica; drugoj kategoriji pripadali su čimbenici koji se klinički i biološki intenzivno proučavaju, ali čije značenje još treba procijeniti u studijama; dok su trećoj kategoriji pripadali čimbenici čije prognostičko značenje još nije istraženo u dovoljnoj mjeri.[11] Pripadnost pojedinih prognostičkih čimbenika karcinoma dojke opisanim skupinama prikazana je na tablici 3.

Iz tablice 3. je vidljivo da TNM-stadij i dalje zauzima najvažnije mjesto među prognostičkim čimbenicima, pri čemu je tumorska veličina najvažniji čimbenik predviđanja biološkog ponašanja karcinoma dojke. Otkriće karcinoma u ranom stadiju postulat je dobre onkološke prakse. Zbog toga se u velikom broju zemalja prišlo mamografskom probiru u svrhu ranog otkrivanja raka dojke. U posljednjih dvadesetak godina nekoliko randomiziranih, prospektivnih studija pokazalo je 30%-tnu redukciju mortaliteta od raka dojke u žena između 50 i 69 godina života koje su bile podvrgnute mamografskom probiru, a ako se izdvoji dobna skupina žena između 60 i 69 godina života, postotak redukcije moratalitеta je još veći te doseže vrijednost od 40%.[1] Potencijalna korist mamografskog probira za dobnu skupinu žena između 40 i 49 godina života još je nesigurna, u prvom redu zbog nedostatka adekvatnih studija koje bi evaluirale efikasnost probira u mlađoj dobnoj skupini žena.[1,2]

U patohistološkom smislu promjene su se manifestirale porastom učestalosti minimalnih, nepalpabilnih karcinoma dojke (T≤1 cm, T1a,b). Učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima kod ovih tumora je između 10 i 20%.[5,12,13,14] U skupini T1a tumora (T≤5 mm) taj je postotak još manji i kreće se oko 5%.[15] Bolesnice s minimalnim karcinomom dojke i nezahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima imaju 10-godišnji stupanj preživljavanja bez bolesti oko 90%.[12]

»Q probes« studija Udruge američkih patologa koja je obuhvatila podatke iz 199 ustanova, utvrdila je da je proporcija minimalnih karcinoma u populaciji obuhvaćenoj organiziranim mamografskim probirom 57,8%. Postotak minimalnih karcinoma otkrivenih drugim metodama ranog otkrivanja, u spomenutoj studiji iznosio je 36,5%.[16] U studiji Cadyja i suradnika, a koja je obuhvatila 1001 karcinom dojke iz populacije žena koje nisu bile obuhvaćene organiziranim mamografskim probirom, minimalni invazivni karcinomi činili su 28,5% svih karcinoma dojke, pri čemu su se metastaze u pazušnim limfnim čvorovima kod spomenutih karcinoma nalazile u 10% slučajeva.[17]

Najveće pak promjene, uvjetovane mamografskim probirom u tumorskoj patologiji dojke su one u učestalosti, histološkom tipu i liječenju neinvazivnih (*in situ*) karcinoma dojke. Tako je incidencija duktalnog *in situ* karcinoma dojke u SAD-u porasla sa 2,4 na 100 000 žena u 1973. godini, na 15,8 na 100 000 žena u 1992. godini, što predstavlja porast od 557%.[18] Ako se promatra udio neinvazivnih duktalnih karcinoma među svim mamografskim probirom dijagnosticiranim karcinomima dojke u nekim centrima u SAD-u, onda je taj udio porastao s 3–5% u premamografskom razdoblju, na 15–40% svih dijagnosticiranih karcinoma u centrima probira.[19] Promjena se dogodila i u pojavnosti histoloških tipova neinvazivnih karcinoma: dok je oko 90% duktalnih neinvazivnih karcinoma u razdoblju prije mamografskog probira pripadalo intraduktalnim karcinomima visokoga histološkog gradusa, velik broj mamografski detektiranih intraduktalnih karcinoma pripada karcinomima niskog ili intermedijarnoga histološkoga gradusa.[3]

Rezultati dobiveni analizom patohistoloških obilježja karcinoma dojke u našoj seriji uspoređeni su s podacima iz već spomenute serije Cadyja i suradnika, s obzirom na to da su obje serije obuhvatile približno jednak broj pacijentica u sredinama u kojima ne postoji organizirani mamografski probir.[17] Usporedba rezultata najvažnijih patohistoloških parametara prikazana je na tablici 4.

Tablica 3. *Prognostički faktori kod karcinoma dojke podijeljeni po kriterijima Udruge američkih patologa*
Table 3. *Prognostic factors in breast cancer ranked according to College of American Pathologists*

1. kategorija prognostičkih faktora Prognostic factorscategory 1	2. kategorija prognostičkih faktora Prognostic factorscategory 2	3. kategorija prognostičkih faktora Prognostic factorscategory 3
TNM-stadij/TNM grade	c-erB-2 (Her2-neu)	DNA-ploidija/DNA ploidy
Histološki gradus/Histological grade	Invazija limfokapilarnih prostora	Neovaskularizacija/Neovascularisation
Broj mitoza/Mitotic count	Lympho-vascular invasion	Transforming Growth Factor-α
Status hormonskih receptora	proliferacijski markeri (Ki-67,	Bcl-2
Hormone receptor status	frakcija S-faze staničnog ciklusa)	pS2
	Proliferation markers	Cathepsin D

Tablica 4. *Usporedba nekih patohistoloških parametara karcinoma dojke prezentiranih u seriji Cadyja i sur. s onima koji su prezentirani ovim radom*
Table 4. *Comparison between some pathohistological parameters of breast cancer in the study presented by Cady and al, with those presented by the current study*

Parametar Parameter	Cady i sur./et al., Boston/Cambridge, SAD (N=1001)	Prezentirana studija Current study, Split (N=937)
Tis	16%	2,77%
T1a,b	28,5%	15,16%
Srednji maksimalni promjer Mean maximum diameter	2,05 cm	2,65 cm
N1 tumori/N1 tumours	31%	42,9%
N1 tumori s >3 pozitivna čvora N1 tumours with >3 positive nodes	10%	44,53%
T1a,bN1 tumori T1a,bN1 tumours	10%	14,78%

Iz tablice je vidljivo da u populaciji žena splitske regije i dalje dominiraju palpabilni karcinomi dojke, s velikom učestalošću metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, pri čemu je najveći broj N+ pacijentica pripadao prognostički nepovoljnijoj skupini s 4 ili više zahvaćenih limfnih čvorova. Proporcija neinvazivnih karcinoma je izrazito mala, na razini učestalosti neinvazivnih karcinoma koje su zabilježene u zapadnim zemljama prije 30-ak godina. Prikazane razlike su vjerojatno posljedica različitih sredina u kojima su studije rađene, s posebnim naglaskom na razliku u postotku žena s obavljenim periodičnim mamografskim pregledima u ove dvije sredine, a koja je uvjetovana različitim stupnjem organizacije zdravstvene službe te razlikama socio-ekonomskog statusa i zdravstvene prosvijećenosti. Niska učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima te velik broj dobro diferenciranih karcinoma u izdvojenoj skupini T1a,b karcinoma naše serije potvrđuju rezultate iz drugih istraživanja minimalnih invazivnih karcinoma dojke, kojima se ističe njihova izrazito povoljna prognoza.[20,21] Autorima nije poznat mogući objavljeni podatak o postotku žena u Hrvatskoj koje su obuhvaćene redovitim periodičnim mamografskim pregledima, a objavljeni podaci o utjecaju mamografskog probira na patohistološka obilježja karcinoma dojke u Hrvatskoj nađeni su jedino u nedavno objavljenom radu Vrdoljaka i sur. u kojem se pratio utjecaj programa za rano otkrivanje raka dojke na broj novootkrivenih minimalnih karcinoma.[22] Spomenuti program uveden je u Klinici za tumore u Zagrebu 1995. godine te obuhvaća klinički pregled, uz mamografiju i ultrazvučni nalaz dojki u asimptomatskih žena. U radu nije navedeno koliki je i s obzirom na dob koji dio ženske populacije obuhvaćen navedenim programom te koja je učestalost periodičnih pregleda u obuhvaćenoj populaciji žena. Postotak minimalnih invazivnih karcinoma je u razdoblju prije uvođenja programa iznosio 13–17%, što je u skladu s njihovom učestalošću u našoj studiji, dok se taj postotak u godinama nakon uvođenja programa kretao od 19% u 1995. godini do 26% u 1998. godini, koja je bila i posljednja godina u analiziranom razdoblju. U spomenutome radu nisu navedeni podaci o utjecaju programa na učestalost neinvazivnih karcinoma dojke.[22]

Slični su rezultati također nađeni usporedbom rezultata naše studije sa rezultatima francuske studije u kojoj je učestalost minimalnih invazivnih karcinoma u skupini žena koje nisu bile obuhvaćene mamografskim probirom iznosio 17,3%, dok je postotak pozitivnih pazušnih limnih čvorova u čitavoj skupini dijagnosticiranih tumora bio 41%. U skupini bolesnica obuhvaćenoj mamografskim probirom postotak T1a,b karcinoma bio je 33,7%.[23]

Povećana učestalost neinvazivnih karcinoma te minimalnih invazivnih karcinoma bez pazušnih limfonodalnih metastaza dovodi u pitanje dosadašnje kirurško liječenje bolesnica s malignomom dojke.

Potreba aksilarne disekcije u svakom izoliranom slučaju minimalnog karcinoma može se utvrditi određivanjem statusa tzv. limfnog čvora čuvara (»sentinel lymph node«).[24,25] Riječ je o metodi koja je senzitivna u predikciji zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova tumorom, pri čemu je postotak lažno negativnih rezultata prikazan u velikoj multicentričnoj studiji iznosio 11,4%.[26]

Prijašnje radikalno liječenje intraduktalnih karcinoma, u smislu mastektomije s disekcijom pazušnih limfnih čvorova, sve se više zamjenjuje poštednim kirurškim zahvatima s iradijacijom ili bez nje, osobito kod lezija koje su otkrivene na osnovi mamografski detektiranih kalcifikacija. Podaci prikupljeni iz nekoliko serija bolesnica s intraduktalnim karcinomom a koje su liječene poštedno širokom lokalnom ekscizijom, pokazali su da se rekurentni tumor javio u 18,4% slučajeva, dok je postotak lokalne rekurencije tumora u bolesnica koje su uz lokalnu ekscizijU liječene i radijacijskom terapijom iznosio 10,8%.[18] Rekurencije su uglavnom bile zabilježene u neposrednoj blizini prethodnog zahvata, što sugerira inkompletnu ekscizijU kao uzrok. Zbog toga je i postotak lokalne rekurencije manji kod bolesnica kod kojih je konzervativni kirurški zahvat uz patološku potvrdu »čistih« rubova bio kombiniran s radijacijskom terapijom.[18]

Konzervativno liječenje minimalnih invazivnih i neinvazivnih karcinoma zahtijeva koordinirani timski pristup koji bi trebao osigurati kvalitetnu interpretaciju mamografskih nalaza, kompletnu ekscizijU kliničkI okultnih lezija te detaljnu patohistološku evaluaciju bioptičkog materijala.[18,27,28] Zbog toga se u nekim europskim centrima pristupilo organiziranju takozvanih »Breast cancer units«, koje osiguravaju kvalitetnu dijagnostiku malignoma dojke, a čiju srž predstavlja timski rad radiologa, kirurga i patologa.[29]

Zaključak

Podaci o relativno niskoj učestalosti neinvazivnih karcinoma i minimalnih invazivnih karcinoma (T≤1 cm), kao i karcinoma čiji je histološki tip povezan s povoljnom prognozom, a koji su predstavljeni u ovome radu, nameću potrebu donošenja regionalne i nacionalne strategije prevencije raka dojke. U tom je smislu potrebno postići dogovor između stručnjaka različitih profila uključenih u epidemiologiju, dijagnostiku i liječenje bolesnica s malignomima dojke, o tome koji je oblik prevencije najbolji za hrvatske prilike. Do tada bismo na temelju dosadašnjih objavljenih studija o efikasnosti mamografskog probira preporučili liječnicima obiteljske medicine poticanje svojih pacijentica na redovite kliničke preglede, kao i na periodične mamografske preglede, osobito u dobnoj skupini između 50 i 74 godine života.[1]

LITERATURA

1. *Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL*. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995;273:149–54.
2. *Harris KM, Vogel VG*. Breast cancer screening. Cancer Metastasis Rev 1997;16:231–62.
3. *Tavassoli FA*. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch 2001;438:221–7.
4. *Hartman WH*. Minimal breast cancer: an update. Cancer 1984;53:681–4.
5. *Elston CW, Ellis IO*. The breast. 3. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998, str. 388.
6. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 5. izd. New York: Wiley-Liss; 1997, str. 123–130.

7. *Azzopardi JG, Chepick OF, Hartmann WH i sur*. The World Health Organisation histological typing of breast tumors. 2nd ed. Am J Clin Pathol 1982;78:806–16.
8. *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.
9. *Holland R, Peterse JL, Millis R i sur*. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. Semin Diagn Path 1994;11:167–80.
10. *Goulding H, Pinder S, Cannon P i sur.* A new method for the assessment of oestrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. Hum Pathol 1995;26:291–4.
11. *Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D i sur*. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966–78.
12. *Seidman JD, Shnaper LA, Aisner SC*. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. Cancer 1995;75:65–71.
13. *Carter GL, Allen C, Henson DE*. Relation of tumour size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181–7.
14. *Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ, Gamagam P*. Prediciting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. J Am Coll Surg 1995;180:700–4.
15. *Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR,Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagam P.* Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma – Is it indicated? Cancer 1994;73:664–7.
16. *Nakleh RE, Zarbo RJ*. Surgical pathology-based outcomes assessment of breast cancer early diagnosis: a College of American Pathologists Q Probes study in 199 institutions. Arch Pathol Lab Med 2001;125:325–31.
17. *Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT*. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996; 131:301–8.
18. *Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C*. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 1996;275:913–8.
19. *Tavassoli FA*. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. Mod Path 1998;11:140–54.
20. *Lee AKC, Loda M, Mackarem G i sur*. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bN0M0). Clinicopathologic features and outcome. Cancer 1997;79:761–71.
21. *Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter VP*. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,bN0M0). Cancer 1995;76:2266–74.
22. *Vrdoljak DV, Orešić V, Roth A i sur*. Effect of breast cancer screening program on the increased number of newly detected T1 tumors. Libri Oncol. 2001;29:163–9.
23. *Jacquemier J, Assada M, Aubert H i sur.* Departmental compilation of histoprognostic data in senology apropos of campaign screening in Bouches-du-Rhone. Bull Cancer. 1992;79(10):999–1008.
24. *Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW*. Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer. Virchows Arch 2000;436:97–101.
25. *Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE*. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. Am J Surg Pathol 1999;23:263–7.
26. *Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Conell M*. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. Cancer 2000;88:1099–107.
27. *Page DL, Jensen RA, Simpson JF*. Premalignant and malignant disease of the breast: the roles of the pathologist. Mod Pathol 1998;11:120–8.
28. *Schmidt F, Hartwagner KA, Spork EB, Groell R*. Medical audit after 26,711 breast imaging studies: improved rate of detection of small breast carcinoma (classified as Tis or T1a,b). Cancer. 1998;83(12).2516–20.
29. *Bussolati G*. Role of pathologists in breast cancer units. Acta clin Croat 2002;41:135.

UČESTALOST SENZIBILIZACIJE NA MASLINU U BOLESNIKA S PELUDNOM ALERGIJOM NA PODRUČJU ZADRA I DUBROVNIKA

HYPERSENSITIVITY TO POLLEN OF OLEA EUROPEA IN PATIENTS WITH POLLEN ALLERGY IN THE AREA OF ZADAR AND DUBROVNIK

NATAŠA SKITARELIĆ, NIKŠA SINDIK, NEVEN SKITARELIĆ, ANTUN MAZZI, ANA VULETIĆ, JOŠKO MIŠULIĆ*

Deskriptori: Polenoza – etiologija, epidemiologija; Pelud – imunologija; Stablo; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Preosjetljivost na pelud masline važan je uzrok peludnih alergija u mediteranskim zemljama. S obzirom na to da ne postoje podaci za hrvatsko priobalje, cilj ovoga rada bio je utvrditi učestalost preosjetljivosti na pelud masline među bolesnicima s peludnom alergijom u Zadru i Dubrovniku. Osim toga ispitali smo postoji li razlika između ove dvije primorske sredine Dalmacije u broju bolesnika i ekspresiji alergije na ovu važnu poljoprivrednu kulturu. Ukupno je u obje sredine, Zadru i Dubrovniku, ispitano 810-ero djece i odraslih, s preosjetljivosti na pelud. Zadarsku skupinu činilo je 546, a Dubrovačku 246 ispitanika. Svim ispitanicima uzeta je detaljna obiteljska i osobna anamneza, klinički su pregledani, izmjerena je plućna funkcija spirometrijom (odrasli i djeca starija od 7 godina) te učinjeno kožno prick-testiranje i enzimatsko-imunološki UniCAP test za određivanje specifičnih IgE-protutijela. Statistička obrada podataka učinjena je χ^2-testom. Preosjetljivost na pelud masline dokazana je u 66/810 bolesnika s peludnom alergijom (8,15%). Usporedba između Zadra i Dubrovnika nije pokazala statistički značajne razlike u broju ispitanika s preosjetljivošću na pelud masline. Također, između bolesnika u dvije ispitivane sredine nije dokazana statistički značajna razlika u ekspresiji preosjetljivosti, usporedbom vrijednosti kožnog prick-testa, vrijednosti specifičnih IgE-protutijela te kliničke slike oboljelih. Najveći broj ispitanika s preosjetljivošću na pelud masline boluje od alergijskog rinitisa, 39/66 (59%). Većina ispitanika s preosjetljivošću na pelud masline, 51/66 (77%), stanovnici su gradske

* **Opća bolnica Zadar** (Nataša Skitarelić, dr. med.; dr. sc. Neven Skitarelić, dr. med.; mr. sc. Antun Mazzi, dr. med.; Ana Vuletić, dipl. ing. med. biokem.; Joško Mišulić, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (mr. sc. Nikša Sindik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Skitarelić, Široka ulica 9a, 23 000 Zadar

Primljeno 8. svibnja 2001., prihvaćeno 21. siječnja 2003.

sredine. Samo 3/66 (4%) ispitanika stanovnici su otoka. Preosjetljivost na pelud masline najčešće se očituje kliničkom slikom alergijskog rinitisa. Znatno je češća u gradskoj sredini. Učestalost senzibilizacije i kliničkih očitovanja preosjetljivosti na pelud masline na području Zadra i Dubrovnika ne razlikuju se.

Descriptors: Hay fever – etiology, epidemiology; Pollen – immunology; Trees; Croatia – epidemiology

Summary. Olive pollen is one of the most important causes of inhalant allergy in countries around the Mediterranean sea. Due to the lack of information on hypersensitivity to the pollen of Olea europea from Croatian coast, the aim of this investigation was to establish the frequency of hypersensitivity to the pollen of Olea europea in pollen allergic patients in Zadar and Dubrovnik. Also, we compared two areas of Dalmatia regarding the number of patients and expression of allergy to the Olea europea. A total of 810 patients, children and adults, with pollen allergy were examined in both areas, Zadar and Dubrovnik. In the area of Zadar we examined 546 participants and in the area of Dubrovnik 264 participants. The patients were assessed by anamnestic data, clinical examination, measurement of pulmonary function (adults and children older than 7 years), skin prick test and enzymo-immunologic UniCAP test for measurements of specific IgE antibodies. For statistical analysis we used chi square test. Hypersensitivity to the allergy of Olea europea occurred in 66/810 (8.15%) assessed participants with pollen allergy. The comparison between the two areas didn't show any statistical difference in the number of affected participants with hypersensitivity to the Olea europea. Also, we didn't show any statistical difference in comparison of skin prick tests, immunologic measurements of specific IgE antibodies, or clinical manifestations between participants in the two investigated areas. The most prevalent clinical manifestation was rhinitis registered in 39/66 (59%) patients with hypersensitivity to the olive pollen. The majority of patients with hypersensitivity to olive pollen 51/66 (77%) live in towns. Only 3/66 (4%) participants live on an island. Rhinitis was the most prevalent clinical manifestation in our patients with hypersensitivity to allergen of Olea europea. Hypersensitivity to olive pollen was higher in participants who lived in towns. The hypersensitivity to Olea europea didn't show any difference between the two investigated areas of Dalmatia.

Liječ Vjesn 2004;126:65–70

Čovjek uzgaja maslinu već šest tisuća godina. Maslina je od davnih vremena, kroz kulturnu povijest svijeta, osobito Mediterana, simbol zdrave prehrane te znak niza estetskih i kulturoloških značajki. Pradomovina masline prostire se između Sirije i Grčke, odakle je prenesena i raširena u zemlje Sredozemlja. Od šesnaestog stoljeća počinje se uzgajati u Brazilu, Argentini, Čileu i SAD-u. Povijest maslinarstva u Hrvatskoj vrlo je stara i datira od I. i II. stoljeća naše ere.[1]

Maslina (Olea europea) pripada rodu Oleacea. Razlikujemo podvrste Olea europea oleaster i Olea europea sativa.[1] Prva se obično naziva divljom, a druga pitomom maslinom. Stablo raste u primorskom području i na otocima, u sjevernoj Dalmaciji 100–150 metara, a u južnoj do 400 metara udaljeno od mora. U Hrvatskoj uz jadransku obalu raste oko četiri i pol milijuna stabala masline.[2] Osim masline u rod Oleacea pripadaju i Fraxinus ornus, Ligustrum vulgare, Phyllyrea angustifolia. Od navedenih biljaka uz maslinu u atmosferi Dubrovnika i Zadra znatnije je zastupljen samo polen Fraxinusa ornusa.[3,4]

Ispitivanja preosjetljivosti na pelud masline pokazala su da je ona važan uzročnik alergije u mediteranskim zemljama.[5,6] Oko 50% bolesnika s alergijom u Španjolskoj ima pozitivan kožni test na alergen Oleae europeae.[7] Velik broj bolesnika s preosjetljivosti na maslinu registriran je i u ispitivanjima u Italiji,[8] Turskoj,[9] Grčkoj[10] i Izraelu.[11]

Usporedbom preosjetljivosti na pelud Parietariae officinalis (crkvine) između Zadra i Dubrovnika dokazano je da se ta preosjetljivost javlja u populaciji duž čitave obale, s time što broj preosjetljivih opada od Dubrovnika prema Zadru, a ta razlika u broju bolesnika statistički je značajna.[12] Ispitivanje polenoza na području Dubrovnika[3] pokazalo je da je uz Parietariu officinalis, maslina najčešći uzrok polenoze na tom području. Nasuprot tomu, ispitivanje polenoza na području Zadra upućuje na to da je od peludnih alergena najčešća preosjetljivost na pelud trave Dactylis glomerate, dok je među peludima stabala najčešća preosjetljivost na Oleu europeu i Pinus dalmaticus.[4]

S obzirom na visoke postotke bolesnika s preosjetljivošću na pelud masline u mediteranskim zemljama, usporedili smo rezultate alergološkog testiranja kod nas s rezultatima u drugim mediteranskim sredinama. Osim toga, usporedili smo dvije primorske sredine Dalmacije, Zadar i Dubrovnik, s ciljem da utvrdimo koliki je stvarni broj ispitanika senzibiliziran na pelud masline među bolesnicima s peludnom alergijom te postoji li razlika između dvije primorske sredine u kliničkim očitovanjima preosjetljivosti na ovu važnu poljoprivrednu kulturu.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U prospektivno ispitivanje uključili smo dio bolesnika alergoloških ambulanti Opće bolnice Zadar i Dubrovnik kod kojih su anamnestički podaci upućivali na sezonske smetnje, s izraženim respiracijskim simptomima i/ili kožnim promjenama te je kod njih, nakon provedenog kožnog testiranja alergenima: kućne prašine, Dermatophagoides pteronyssinus, grupni alergen dlake životinja, grupni alergen plijesni, jaje, mlijeko, grupni alergen mesa, grupni alergen morske ribe, grupni alergen voće te grupnim alergenima peludi trava, stabala i korova, kožni test bio pozitivan na neki od peludnih alergena.

Zadarsku skupinu činilo je 546 ispitanika s kliničkom slikom konjunktivitisa, rinitisa, astme i dermatitisa u dobi od 4 do 53 godine života. Dubrovačku skupinu činila su 264 ispitanika odgovarajuće dobi s identičnim simptomima. Kod svih ispitanika proveli smo temeljnu pulmološku i alergološku obradu, prema standardiziranom dijagnostičkom postupku.[13] Protokol ispitivanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Opće bolnice Zadar. Nakon detaljne obiteljske i osobne anamneze kliničkog pregleda u ispitanika je učinjena spirometrija (ispitanici stariji od 7 godina) te kožno alergološko testiranje. Određena su i ukupna i specifična IgE-protutijela, broj eozinofilnih granulocita u krvi te citološki obrisak sluznice nosa.

Spirometrija je rađena kompjutoriziranom spirometrijom na spirometru Flowscreen (Jaeger, Njemačka). Mjerena su tri maksimalna izdaha u stojećem položaju, a najbolji rezultat iskorišten je za obradu. Opstruktivne smetnje ventilacije dijagnosticirane su kada su bila prisutna dva od tri navedena kriterija: forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1)<80% od referentnih vrijednosti; Tiffeneauov indeks (FVC/FEV_1)<70%, a FEF 25%–75%<60% u odnosu na referentne vrijednosti.[14]

Ispitanicima koji su imali opstruktivne smetnje ventilacije napravljen je i bronhodilatacijski test salbutamolom. Dvaput su udahnuli salbutamol (200 μg), a kontrolna spirometrija napravljena je 10 minuta nakon toga. Test je smatran pozitivnim

ako je kontrolni FEV_1 porastao za 200 ml i/ili 12% u odnosu na ishodišnu vrijednosti.[15]

Kožno testiranje

Kožni alergološki test rađen je prick-metodom.[16] Upotrijebljen je standardni test alergena proizvođača Imunološki zavod, Zagreb, koji je obuhvaćao: 1. negativnu kontrolu (0,9%-tnu otopinu NaCl); 2. pozitivnu kontrolu (histamin 1 mg/ml); 3. Pinus dalmatica; 4. Juniperus oxycedrus; 5. Corpinus orientalis; 6. Quercum ilex; 7. Fraxinus ornus; 8. Acer Negundo; 9. Pistacio Thibinthus; 10. Olea europea; 11. Cupressacea; 12. Dactylis glomerata; 13. Phleum pratensae; 14. Poa pratensis; 15. Alopecurus pratensis; 16. Secale cereale; 17. Parietaria officinalis; 18. Arthemisia vulgaris. U prick-testu upotrijebljena je standardizirana lanceta KG Peterlin s.p., ROB, Slovenija s vrškom 1 mm kojim je napravljen ubod pod kutom od 90° kroz svaku kap alergenskog pripravka u epidermis volarne strane podlaktice. Za svaki alergen upotrijebljena je nova lanceta. Ubodom kroz kapljicu alergena potiču se mastociti kože smješteni u *stratum corneum* na degranulaciju, ako je na testirani alergen pristuna preosjetljivost. Nastaje kožna reakcija u obliku urtike s okolnim eritemom. Veličina nastale urtike mjerena je 15 do 20 minuta nakon uboda u kožu podlaktice. Nastale urtike označene su tako da su zaokružene točno na granici prema okolnom crvenilu s pomoću kemijske olovke. Mjeren je najveći promjer otiska urtike (D) i drugi promjer koji je pod kutom od 90° u odnosu na najveći promjer (d), oba mjerena u milimetrima. Veličina reakcije dobivena je zbrojem tih dviju vrijednosti, podijeljeno s dva [(D+d)/2]. Ako je srednji promjer nastale urtike bio ≥3 mm, reakcija je smatrana pozitivnom.[13,17] Četrdeset osam sati prije testiranja ispitanici nisu uzimali: kortikosteroide, dinatrijev kromoglikat, H_1 i H_2-antagoniste, a astemizol, ketotifen i tricikličke antidepresive najmanje tri tjedna prije testiranja. Na isti način testirane su dvije kontrolne skupine od po 30 bolesnika bez anamnestičkih i kliničkih znakova za atopijsku bolest.

Određivanje specifičnih protutijela IgE

Kod svih ispitanika s pozitivnim kožnim testom na maslinu uzeti su uzorci venske krvi za analizu te su određeni specifični IgE na Oleu europeu i Fraxinus ornus da bi se isključila mogućnost ukrižene reaktivnosti. Također, u slučajevima kada je u kožnom testu uz maslinu postojala pozitivna reakcija na jedan ili više alergena, uz maslinu, određeni su specifični IgE na odgovarajuće pelude pozitivne u kožnom testu. Specifična protutijela IgE određena su enzimatsko-imunološkom metodom immunoCAP (UniCAP, Fluoroenzymeimmunoassay, Pharmacia, Upjohn, Švedska) u kojoj je alergen vezan u trodimenzionalnoj solidnoj fazi.[18] Alergen reagira sa specifičnim IgE-protutijelima u serumu bolesnika te stvara vezane komplekse. Nakon inkubacije na 37°C i ispiranja nevezanih kompleksa, mjeri se fluorescencija otopine. UniCAP metoda utvrđuje specifična IgE-protutijela u rasponu od 0,35 do 100 kU_A/I (U= internacionalna jedinica za IgE, U_A=alergen-specifična jedinica). Povišenim vrijednostima specifičnog IgE u serumu smatraju se vrijednosti jednake ili veće od 0,35 kU_A/I, a razvrstavaju se u šest razreda. Prvi razred čine vrijednosti od 0,35 do 0,7 i pokazuju nisku razinu specifičnih protutijela. Drugi razred čine vrijednosti od 0,7 do 3,5 kU_A/I i pokazuju umjerenu razinu specifičnih protutijela. Treći razred čine vrijednosti od 3,5 do 17,5 kU_A/I i pokazuju visoku razinu specifičnih protutijela. Četvrti razred čine vrijednosti od 17,5 do 50,0 kU_A/I i pokazuju vrlo visoku razinu specifičnih protutijela. Peti razred čine vrijednosti od 50,0 do 100,0 kU_A/I i pokazuju ekstremno visoku razinu specifičnih protutijela. Šesti razred pokazuje ekstremno visoku razinu specifičnih protutijela, a čine ga vrijednosti iznad 100,0 kU_A/I.

Statistička analiza

Statistička obrada podataka učinjena je programom Statistica[19] na osobnom računalu Pentium-S CPU 200. Rabio se χ^2-test uz upotrebu Yatesove korekcije. Statistički značajnim smatrane su vrijednosti $p<0,05$.

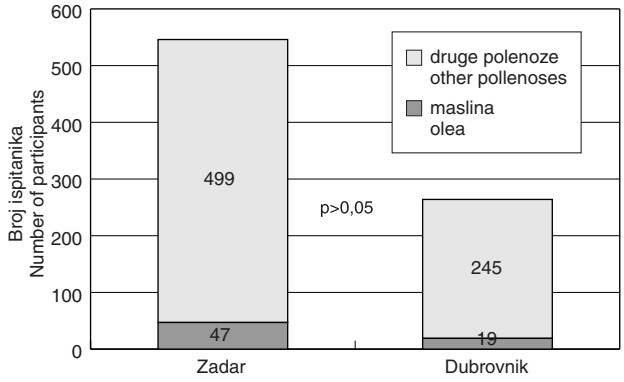
Rezultati

Od 810 obrađenih ispitanika u dobi između 4 i 53 godine života s utvrđenom preosjetljivosti na grupne alergene peludi, 469 ili 58% bilo je muškog spola, a 341 ili 42% ženskog spola. U zadarskoj skupini obrađeno je 279-ero djece u dobi od 4 do 14 godina i 267 odraslih bolesnika u dobi od 15 do 53 godine. Dubrovačku skupinu ispitanika činilo je 114-ero djece i 150 odraslih osoba odgovarajuće dobi.

Od ukupnog broja od 810 ispitanika kod 66 ili u 8,15%, utvrđena je preosjetljivost na pelud masline s pomoću kožnog testa i određivanjem specifičnih IgE-protutijela. U zadarskoj skupini ispitanika preosjetljivost na maslinu dokazana je kod 47 ili 8,6% od 546 bolesnika s peludnom alergijom. U dubrovačkoj skupini preosjetljivost na pelud masline dokazana je kod 19 od 264 ili 7,2% ispitanika.

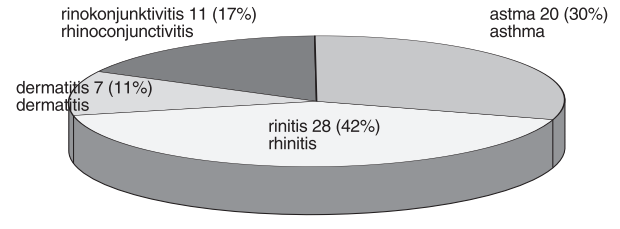
Na slici 1. prikazan je udio ispitanika preosjetljivih na maslinu među svim ispitanicima s preosjetljivošću na peludne alergene. Utvrđena razlika učestalosti preosjetljivosti na maslinu nije statistički značajna.

Na slici 2. prikazani su ispitanici s preosjetljivosti na pelud masline iz Zadra i Dubrovnika, razvrstani prema vodećim kliničkim simptomima.



Slika 1. *Usporedba broja ispitanika preosjetljivih na pelud masline s ukupnim brojem ispitanika preosjetljivih na pelude u Zadru i Dubrovniku. Nema statistički značajne razlike u broju ispitanika s preosjetljivosti na pelud masline između Zadra i Dubrovnika, p>0,05*

Figure 1. *Comparison between the number of participants with Olea pollen hypersensitivity and patients with other pollenoses in Zadar and Dubrovnik. There was no statistical difference in the number of participants with hypersensitivity to the Olea pollen between Zadar and Dubrovnik, p>0.05*



Slika 2. *Ispitanici s preosjetljivosti na pelud masline, prikazani prema vodećim kliničkim simptomima*

Figure 2. *The major clinical signs in participants with hypersensitivity to the olive pollen*

Preosjetljivost na pelud masline potvrđena je s pomoću kožnog prick-testa i određivanjem specifičnih IgE enzimatsko-imunološkom metodom immunoCAP. Najveći broj ispitanika s preosjetljivosti na pelud masline boluje od sezonskog alergijskog rinitisa. Po učestalosti slijedi astma, koja se javlja kod gotovo trećine bolesnika. Znatno rjeđe bolesnici su obolijevali od konjunktivitisa, kod kojega je u pravilu bio izražen i rinitis te alergijskog dermatitisa, koji se očitovao klinički kao egzem ili urtikarija.

Kod ispitanika s dokazanom preosjetljivosti na pelud masline u Zadru i Dubrovniku usporedili smo ispitanike s obzirom na to dolaze li iz seoske ili iz gradske sredine. Rezultati usporedbe na području Zadra i Dubrovnika prikazani su na slici 3.

Među ispitanicima preosjetljivim na pelud masline prevladavaju oni koji žive u gradskoj sredini, i to u omjeru 3:1.

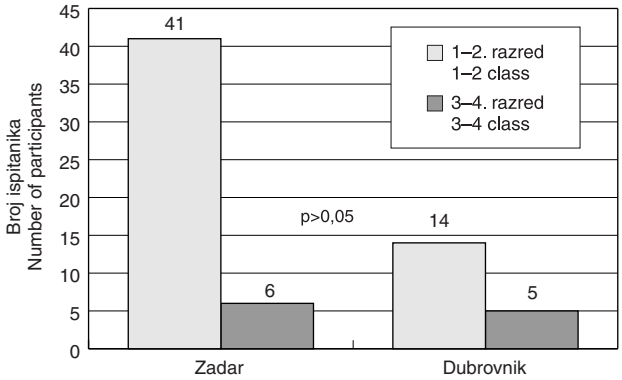
Samo 3 od 66 ili 4% preosjetljivih na pelud masline živi na otocima.

Svi ispitanici testirani su metodom uboda u volarnu stranu podlaktice na kap peludnog alergena. Ispitanike s preosjetljivosti na pelud masline čiji je srednji promjer urtike iznosio od 3 do 8 mm, usporedili smo s drugom grupom kod koje je srednji promjer urtike u kožnom testu iznosio od 9 do 20 mm. Na slici 4. prikazani su ispitanici s dokazanom preosjetljivost na pelud masline razvrstani prema rezultatima kožnog testiranja, u Zadru i Dubrovniku.

U zadarskoj skupini znatno je veći broj ispitanika sa srednjim promjerom urtike od 3 do 8 mm. Nasuprot tomu, u dubrovačkoj skupini veći je broj ispitanika sa srednjim promjerom urtike iznad 9 mm. Unatoč tomu, ta razlika nije statistički značajna između dvije ispitivane sredine, zadarske i dubrovačke.

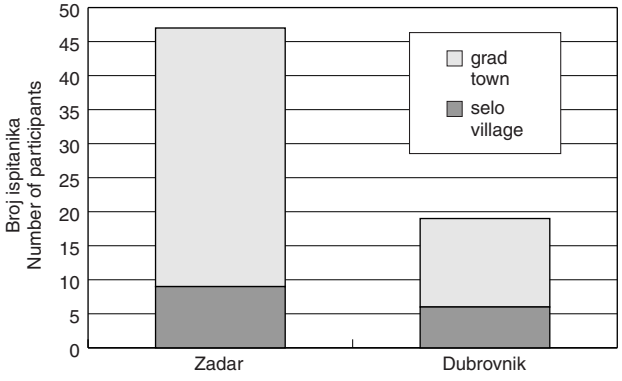
Ukriženu reaktivnost između Oleae europeae i Fraxinusa ornusa u kožnom testu imali smo kod 2 od 66 ili u 3% ispitanika s preosjetljivosti na pelud masline.

Za dokaz preosjetljivosti na pelud masline upotrijebljena je enzimatsko-imunološka metoda UniCAP, kojom su određena specifična protutijela IgE u krvi. Ispitanici s vrijednostima specifičnog IgE u prvom i drugom razredu uspoređivani su s ispitanicima čije su vrijednosti specifičnog IgE bile u trećem i četvrtom razredu. Ni kod jednog ispitanika s preosjeltjivosti na pelud masline u UniCAP-testu dobivene vrijednosti nisu odgovarale petom i šestom razredu. Na slici 5. prikazani su



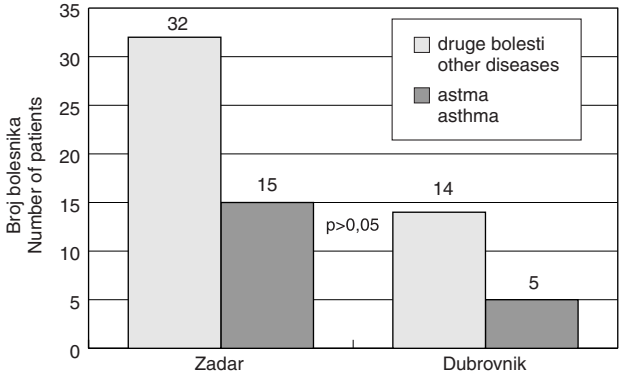
Slika 5. *Ispitanici s preosjetljivošću na pelud masline u Zadru i Dubrovniku prikazani prema rezultatima testiranja specifičnih IgE-protutijela u krvi. Nema statistički značajne razlike u broju ispitanika čije su vrijednosti specifičnog IgE u trećem i četvrtom razredu, između dvije ispitivane skupine, u Zadru i Dubrovniku, p>0,05*

Figure 5. *Participants with Olea pollen hypersensitivity in Zadar and Dubrovnik divided with regard to specific IgE antibody value in the blood. There was no statistical difference in the number of participants with specific IgE values in the third and fourth class between the two investigated areas, p>0.05*



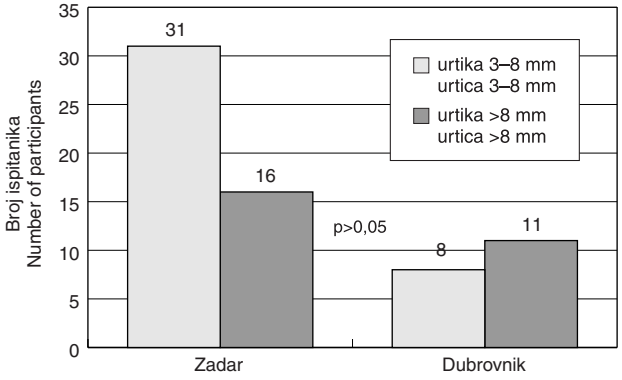
Slika 3. *Ispitanici s preosjetljivosti na pelud masline u Zadru i Dubrovniku, prikazani s obzirom na sredinu u kojoj žive*

Figure 3. *Participants with hypersensitivity to the Olea pollen in Zadar and Dubrovnik, comparison between village residing population and town residing population*



Slika 6. *Bolesnici s preosjetljivosti na pelud masline oboljeli od astme i drugih alergijskih bolesti u Zadru i Dubrovniku. Nema statistički značajne razlike u broju oboljelih od astme između dvije ispitivane skupine, p>0,05*

Figure 6. *Patients with Olea pollen hypersensitivity associated with asthma in comparison with patients affected with other allergic diseases. There was no statistical difference in patients with asthma between the two groups, p>0.05*



Slika 4. *Ispitanici s preosjetljivošću na pelud masline u Zadru i Dubrovniku prikazani prema rezultatima kožnog prick-testa. Nema statistički značajne razlike u broju ispitanika s veličinom urtike iznad 8 mm između dvije ispitane skupine, u Zadru i Dubrovniku, p>0,05*

Figure 4. *Participants with Olea pollen hypersensitivity in Zadar and Dubrovnik divided with regard to skin prick test. There was no statistical difference in the number of participants with urtica diameter greater than 8 mm between the two areas, p>0.05*

ispitanici s dokazanom preosjetljivosti na pelud masline razvrstani prema rezultatima testiranja specifičnih protutijela IgE u krvi.

Kod obje ispitane skupine, u Zadru i Dubrovniku, postoji znatno veći broj ispitanika s vrijednostima specifičnog IgE u prvom i drugom razredu, a između dvije ispitane skupine nema statistički značajne razlike. Ni kod jednog ispitanika s kožnom preosjetljivosti na maslinu, nije utvrđen pozitivan test na specifična protutijela IgE Fraxinusa ornusa.

S obzirom na kliničku sliku alergije, bolesnike smo podijelili u dvije skupine. U lakši oblik bolesti svrstali smo bolesnike kod kojih bolešću nisu zahvaćeni donji dišni putovi, već se preosjetljivost očitovala kao rinitis, konjunktivitis ili dermatitis. U teži oblik preosjetljivosti svrstali smo bolesnike kod kojih je dijagnosticirana astma, bez obzira na to je li uz astmu bila prisutna i druga klinička slika preosjetljivosti na pelud masline.

Broj oboljelih od astme u obje skupine znatno je niži od broja oboljelih od drugih kliničkih oblika alergije. Između dvije ispitane skupine nema statistički značajne razlike u broju astmatičnih bolesnika.

Rasprava

Unatoč višestrukim koristima, maslina je u mediteranskim zemljama jedan od važnih uzroka peludne preosjetljivosti.[5,20] Iako je Hrvatska i mediteranska zemlja, nismo našli podataka o ispitivanju preosjetljivosti na pelud masline u domaćoj medicinskoj publicistici. Usporedbom naših rezultata s rezultatima drugih autora u mediteranskim zemljama pokazalo se da je preosjetljivost na pelud masline kod nas nešto rjeđa. Ispitivanja u mediteranskim zemljama pokazuje da se ta preosjetljivost kreće u različitim sredinama, od oko 10% u Izraelu[21] do 24% u Španjolskoj.[22] Ovdje treba imati u vidu relativno slabo razvijeno maslinarstvo u našoj zemlji u odnosu na uzgoj te kulture u drugim mediteranskim zemljama. Primjerice kultura masline u južnoj Italiji, a osobito u okolici Barija, zauzima 54% ukupnog poljoprivrednog zemljišta.[8]

Botanički sastav određenog područja determiniran je geografskim položajem i klimom. Polinacija u primorskom pojasu zbog povoljnih klimatskih uvjeta traje cijele godine, a maksimum produkcije je u svibnju i lipnju, kada je i vrijeme cvjetanja maslina. Područje našeg ispitivanja geografski je bilo određeno prostorom od 42,6 (Dubrovnik) do 44,1 (Zadar) stupnjeva sjeverne geografske širine. Biljno-geografske karakteristike određenog područja uvjetuju da uzročni peludni antigen bude u raznim klimatskim zonama različit.[23] Naša ranija ispitivanja pokazala su da postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika preosjetljivih na pelud Parietarie officinalis između Dubrovnika i Zadra.[12] Kod preosjetljivosti na pelud Oleae europeae takva razlika nije dokazana. Ovdje treba istaknuti da je pelud stabala u našem priobalju od Pule do Dubrovnika relativno rijedak uzrok peludne alergije.[12] Duž cijeloga priobalnog pojasa vegetacija je ujednačena,[23] ipak neke polenoze pokazuju izrazitu razliku u distribuciji s obzirom na geografsko područje s istim klimatskim karakteristikama. Ovo ima praktično značenje u svakodnevnom radu s atopičnim bolesnicima preosjetljivim na pelude, jer učestalost, a time i odabir alergna za testiranje u pojedinim predjelima priobalja moraju biti odgovarajući.

Usporedba rezultata ubodnoga kožnog testa i vrijednosti specifičnih IgE-protutijela pokazala je dobru korelaciju između zadarske i dubrovačke skupine bolesnika. Većina bolesnika pokazuje slabije izraženu preosjetljivost u kožnom testiranju, ali i u određivanju specifičnih protutijela IgE što upućuje na to da maslina nije izrazito potentan alergen u ispitivanim sredinama.

Alergične osobe mogu stvarati antitijela prema alergenima koji su svojstveni polenu specifične biljke, kao i prema sličnim strukturnim alergenima. To znači da pojedinci mogu pokazivati preosjetljivost ograničenu na polen pojedine biljne vrste, ali i na polene biljnih vrsta iz istoga roda, koje imaju strukturno vrlo slične antigene i dovode do ukriženih imunosnih reakcija.[24] Ubodnim kožnim testom kod 3% bolesnika dokazana je ukrižena reaktivnost u kožnom testu na Oleu europeu i Fraxinus ornus. Nasuprot tomu, ni kod jednog testiranog bolesnika nije zabilježena ukrižena reaktivnost određivanjem specifičnih IgE-protutijela. I drugi autori[24,25] koji su vršili slična ispitivanja pokazali su da je ukrižena reaktivnost moguća, osobito na Fraxinus ornus. Unatoč tomu, imunosni odgovor senzibilizirane osobe ipak je izraženiji na antigen Oleae europeae u usporedbi s drugim kulturama iz roda Oleacea.[24]

Kod više od polovice bolesnika preosjetljivost na pelud masline očitovala se samo rinitisom ili rinitisom praćenim konjunktivitisom. Iako je u ispitivanju djece s atopijskim bolestima u nas[26] najčešća bolest bila astma, u našem ispitivanju dijagnosticirana je kod manje od trećine bolesnika s dokazanom preosjetljivosti na pelud masline. Uglavnom se radilo o blažem obliku bolesti s manjim brojem astmatičnih kriza godišnje (od tri do pet).

Učestalost bolesnika s astmom uzrokovanom preosjetljivošću na pelud masline u Zadru i Dubrovniku nije pokazala statistički značajne razlike. S obzirom na to da su ispitivanjem zahvaćene dvije najudaljenije županije Dalmacije, valja pretpostaviti da preosjetljivost na pelud masline u Dalmaciji ne pokazuje razlike u broju senzibiliziranih bolesnika, a niti u ekspresiji same preosjetljivost.

Usporedba bolesnika prema mjestu stanovanja pokazala je da više od tri četvrtine bolesnika s dokazanom preosjetljivosti na pelud maslina živi u gradu. I druga ispitivanja pokazala su veću učestalost oboljelih s preosjetljivosti na pelud masline u gradskoj populaciji.[27,28]

Osobito je važno istaknuti da su među našim bolesnicima rijetki stanovnici otoka. Taj je podatak zanimljiv i stoga što se maslina tradicionalno i u najvećem broju uzgaja upravo na otocima Dalmacije. Ranija istraživanja pokazala su da je preosjetljivost na pelude općenito, znatno rjeđa u otočnoj populaciji.[4]

Usporedba naših rezultata s rezultatima ispitivanja provedenim u Klinici za dječje bolesti u Messini[27] pokazala je da je broj djece s preosjetljivosti na pelud masline u dvije mediteranske sredine podjednak i ne prelazi 10%. Unatoč tomu, usporedba broja bolesnika oboljelih od astme pokazuje statistički značajnu razliku između dvije ispitivane skupine. To upućuje na to da je na području Messine maslina znatno potentniji peludni alergen. O izrazitoj potentnosti alergena masline u Italiji govore i rezultati drugih autora.[8,28] Neki autori[29] upozorili su i na mogućnost nastanka egzema kod preosjetljivih osoba koje dolaze u kotakt s maslinovim uljem, što u našem istraživanju nije zabilježeno.

Usporedba ekstrakta polena masline u Kaliforniji i Španjolskoj pokazala je različitu zastupljenost proteina u antigenskoj strukturi polena masline, što za posljedicu ima različitu ekspresiju preosjetljivosti u određenoj populaciji.[30] Osim strukture samog peludnog antigena, na nastanak preosjetljivosti i izražajnosti kliničke slike mogu utjecati i drugi, ne manje važni činitelji.

Od endogenih činitelja važna je obiteljska sklonost nastanku preosjetljivosti. Osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom odgovorit će alergijskom reakcijom i na manji antigenski poticaj.[31] Neki autori smatraju da je obiteljska anamneza o atopiji ključni rizični činitelj za pojavu atopije kod djece.[32] Druga istraživanja upućuju na to da mjesec rođenja znači rizik od nastanka preosjetljivosti, osobito peludne.[26,33]

Klimatsko-meteorološki elementi i pojave također utječu na izražajnost preosjetljivosti. To se osobito odnosi na atmosfer-

ski tlak, sunčevo zračenje, brzinu i strujanje zraka te temperaturu i vlažnost zraka.[34] U više studija potvrđena je povezanost onečišćenja atmosfere i pojave alergijskih bolesti.[35,36]

Klimatske promjene nastale kao posljedica općeg zagrijavanja Zemljine atmosfere i porasta koncentracije CO_2 imaju važan utjecaj na distribuciju i koncentraciju peludnih zrnaca. Pod djelovanjem ultraljubičastog zračenja te onečišćenja u zraku mijenja se površinska struktura peludnih zrnaca te se povećava broj citosolskih alergogenih proteina čime pelud postaje imunogeničnija.[37,38]

Maslina pokazuje osebujan fenomen promjenjive produkcije plodova.[8] Naime, ako je jedne godine produkcija plodova obilna, doći će do jake kompeticije i sljedeće godine stvaranje cvjetova bit će znatno smanjeno. Kao posljedica stvaranja manjeg broja cvjetova masline pojavit će se izrazito malen broj plodova. Stoga je poznato da masline u pravilu obilno rode tek svake druge ili treće godine. Čovjekovo zadiranje u prirodu dovodi do onečišćenja okoliša i promjene klime, a takvo upletanje u prirodne cikluse može urzokovati izostanak fenomena promjenjive produkcije kod masline.[8] Kao posljedica poremećaja biološke ravnoteže mogle bi se javiti obilne polinacije masline s izrazitim porastom senzibilizacije u pučanstvu. U prilog ovomu govori i činjenica da je zbog klimatskih promjena produženo vrijeme polinacije breze čak za nekoliko tjedana.[37]

Iako se u posljednje vrijeme planira povećanje broja stabala masline u našoj zemlji, s obzirom na relativno nizak postotak preosjetljivosti i relativno blagu kliničku sliku kod naših bolesnika, opasnost od širenja senzibilizacije na pelud masline relativno je malena. Uzimajući u obzir sve koristi koje čovjeku daje ova plemenita kultura, smatramo da je potrebno i dalje stimulirati razvoj maslinarstva u našoj zemlji. Održavanje ekološke ravnoteže i čistoće okoliša te odsutnost velikih industrijskih onečišćivaća najvažnije su mjere u prevenciji peludne atopije.

LITERATURA

1. Poljoprivredna enciklopedija. Svezak II. Zagreb: JLZ; 1970, str. 143–146.
2. *Vlašić A.* Morfološki, citološki i fiziološki sterilitet sorta masline. Split: Institut za jadranske kulture i melioraciju krša; 1980, str. 12.
3. *Sindik N.* Polinoze na području Dubrovnika. Liječ Vjesn 1986;108:26–9.
4. *Skitarelić B, Mazzi A, Volarić-Mršić I, Mišulić J, Škifić B, Zrilić I.* Ispitivanje atmofere Zadra i njegovog područja na vrste peludnih antigena. Pediatr Croat 1993;(Suppl.1):53.
5. *Van Ree R, Aalbers M, Kea O et al.* A sensitive monoclonal antibody sandwich ELISA for the measurement of the major olive pollen allergen Ole e1. Int Arch Allergy Immunol 2000;122:224–8.
6. *Tejera ML, Villalba M, Batanero E, Rodriguez R.* Identification, isolation, and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen. J Allergy Clin Immunol 1999;104:797–802.
7. *Rubio N, Alcazar B.* Purification of allergens by high-performance liquid chromatography. IV. Purification of the allergen of oliva pollen (Olea europea). J Chromato 1987;403:312–8.
8. *Macchia L, Aliani M, Caiaffa MF et al.* Monitoring of atmosferic conditions and forecast of olive pollen season. Advan Aerobiol 1987;51:95–9.
9. *Guneser S, Atici A, Cengizler I, Alparslan N.* Inhalant allergens: as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. Allergol Immunopathol Madr 1996;24:116–9.
10. *Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P et al.* Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatrics patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. Allergy 1998;53:662–72.
11. *Tamir R, Pick AI, Topilsky M, Kivity S.* Olive pollen induces asthmatic response. Clin Exp Allergy 1991;21:329–32.
12. *Sindik N, Restović-Sirotković M, Skitarelić B i sur.* Polinoze na području Dalmacije, Istre i Hrvatskog primorja s posebnim osvrtom na pelud Parietarie. Liječ Vjesn 1989;111:263–5.
13. *Woolcock A, Peat JK.* Definition, classification, epidemiology and risk factors for asthma. U: O'Byrne PM&Thomson NC, ed. Manual of asthma management. W.B. Saunders Co. Ltd. London 1995, str. 9–22.
14. Report of the Working Party of the European Community for Coal and Steel: Standardization of Lung Function Tests. Bull European Physiopathol Resp 1983;19(Suppl 5):18–31.
15. *Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault JC.* Lung volumes and forced ventilatory flows: Eur Respir J 1993;6 (Suppl 16):5–40.
16. *Dreborg S, Frew AJ.* Allergen standardization and skin tests. Allergy 1993;48(Suppl 14):48–82.
17. *Kanceljak-Macan B, Macan J, Milković-Kraus S.* Suvremeni ekološki i klinički aspekti senzibilizacije na prašinske grinje. Liječ Vjesn 1999;121: 315–20.
18. *Nystrand M, Bjorkman E, Persson E, Borwell P, Kober A, Yman L.* A new in vitro test system UniCAP™ for diagnosis and monitoring of allergy and inflammation. U: XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology – EAACI 95. Basomba A, Sastre J, Monduzzi I. ed., Bologna 1995;185–9.
19. *Dizdar D, Maršić T.* Priručnik za korištenje programskog sustava Statistica. Zagreb: Dizidor; 2000, str. 1–153.
20. *Cardaba B, Cortegano I, Florido F et al.* Update in the understanding of genetic predisposition to olive pollen sensitization. Allergy 2002;57 (Suppl 71):41–6.
21. *Rachmiel M, Waisel Y, Verliger H, Keynan N, Katz Y.* Correlation between exposure to allergenic pollens and allergic manifestations. Harefuah 1996; 130:505–11.
22. *Ledesma A, Rodriguez R, Villalba M.* Olive-pollen profilin. Molecular and immunologic properties. Allergy 1998;53:520–6.
23. *Lovašen-Eberhardt Ž.* Peludni kalendari u Hrvatskoj. Medicus 1997;6: 13–5.
24. *Pajaron M, Vila L, Prieto I, Resano A, Sanz ML, Oehling AK.* Cross-reactivity of Olea europea with other Oleaceae species in allergic rhinitis and bronchial asthma. Allergy 1997;52:829–35.
25. *Lombardero M, Obispo T, Calabozo B, Lezauin A, Polo F, Barber D.* Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. Allergy 2002;57(Suppl 71):29–34.
26. *Dodig S, Raos M.* Ispitivanje povezanosti mjeseca rođenja i očitovanje atopijskih bolesti u djece i mladeži. Liječ Vjesn 1999;121:333–8.
27. *Barberio G, Monego A, Pajno GB.* Aspetti epidemiologici e clinici della sensibilizzazione al polline di olivo in eta pediatrica. Minerva Pediatrica 1985;37:521–3.
28. *Ariano A, Passalacqua G, Panzani R et al.* Airborne pollens and prevalence of pollenosis in western Liguria: a 10-years study. J Investig Allergol Clin Immunol 1999;9:229–34.
29. *Isaksson M, Bruze M.* Occupational allergic contact dermatitis from olive oil in a masseur. J Am Acad Dermatol 1999;41:312–5.
30. *Martinez A, Asturias JA, Palacios R et al.* Identification of a 36-kDa olive pollen allergen by in vitro and in vivo studies. Allergy 1999;54:584–92.
31. *Gerrand JW, Blumenthal MN.* Genetic factors U: Weiss EB, Stein M, ur. Bronchial astma. Mechanisms and therapeutics, 3. izd. Boston: Little, Brown and Company; 1993, str. 26–31.
32. *Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW.* The prevalence of risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. J Allergy Clin Immunol 1998;101:587–93.
33. *Volvolis V, Grigoreas C, Galatas I, Vourdas D.* Is month of birth a risk factor for subsequant development of pollen allergy in adults? Allergy Asthma Proc 1999;20:15–22.
34. *Skitarelić B, Mišulić J, Skitarelić N.* Klimatski faktori u liječenju kroničnih plućnih bolesti kod djece. U: Batinić D, ur. Odabrana poglavlja iz pedijatrije. Zagreb: Narodne novine; 1990, str. 389–397.
35. *Ashmore M.* Human exposure to air pollutions. Clin Exp Allergy 1995;25: 12–22.
36. *Salvi S.* Pollution and allergic airways disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:35–41.
37. *Kljajić-Turkalj M, Čvorišćec B, Tudorić N, Stipić-Marković A, Tuđman Z, Paleček I.* Uloga okoliša u nastanku alergijskih bolesti dišnog sustava. Medicus 1997;6:5–12.
38. *Kanceljak-Macan B, Macan J.* Suvremeni način života i alergijske bolesti. Medicus 2000;9:73–7.

PRIROĐENO SAVINUĆE PENISA (KORDA BEZ HIPOSPADIJE): KIRURŠKO LIJEČENJE SAVINUĆA PENISA I/ILI FORMIRANJE NOVE MOKRAĆNE CIJEVI SLOBODNIM TRANSPLANTATOM SLUZNICE USTA

CONGENITAL PENILE CURVATURE (CHORDEE WITHOUT HYPOSPADIAS): SURGICAL TREATMENT FOR CORRECTION OF PENILE CURVATURE AND/OR BUCCAL MUCOSAL GRAFT URETHROPLASTY

IVAN KOLAR*

Deskriptori: Penis – anomalije, kirurgija; Oralna sluznica – transplantacija; Uretra – kirurgija; Kirurški režnjevi; Urološki kirurški postupci kod muškaraca – metode

Sažetak. Prikazali smo 19 dječaka s ventralnim savinućem penisa bez hipospadije. Prema jačini anomalije svrstali smo ih u tri skupine. U 1. skupini od 7 dječaka prednje savinuće penisa djelovalo je kao skraćenje frenuluma uz nabiranje kože. Riješili smo ga frenulotomijom, a kod 4 dječaka i prednjom »V« »Y«-plastikom kože penisa uz odličan kozmetski efekt. U 2. skupini od 10 dječaka postojala je očita korda. Kod 4 korda je bila tipa III po Devin-Hortonu. Učinjena je kordektomija s »V« »Y«-plastikom kože uz dobar rezultat. Preostalih 6 imali je tip II korde po D-H. Ovdje je učinjen isti kirurški zahvat, ali još i uz Nesbitovu plikaciju tunike albugineje kod njih 4 i uspješnost od 50% (3 od 6). U 3. skupini bilo je pet dječaka, i to tri neuspješno operirana iz 2. skupine i dva s »kožnom uretrom« tip korde I po D-H. Svim dječacima iz te skupine učinjena je plastika uretre tubularnim presatkom sluznice usta. Dobar rezultat postignut je kod 3 od 5 dječaka (60%). Uspješan rezultat postignut je kod oba slučaja s »kožnom uretrom« koji nisu prethodno operirani. Rezultati naših uretroplastika bukalnom sluznicom uklapaju se među rezultate u literaturi. Kod operacije korde bez hipospadije gdje je potrebno rekonstruirati mokraćnu cijev stalno se nameće problem nedostatka okolnog tkiva; mislimo da je tada bukalna sluznica dobar izbor.

Descriptors: Penis – abnormalities, surgery; Mouth mucosa – transplantation; Urethra – surgery; Surgical flaps; Urologic surgical procedures, male – methods

Summary. Presented are the cases of 19 boys with ventral penile curvature without hypospadias. The cases were categorised into three groups according to the severity of the anomaly. In group I were 7 boys with ventral penile curvature affecting the shortening of the frenulum with skin tethering. The anomaly was corrected by fraenulotomy and, in 4 boys, by ventral »V« and »Y« penile skinplasty with excellent cosmetic results. In group II were 10 boys with an evident chordee. In 4 boys, the chordee was of type III according to Devin-Horton. A chordectomy was done with a »V« and »Y« skinplasty with very good result. The remaining 6 cases were chordee type II according to D-H. The same treatment was undertaken here, but with an additional Nesbit's dorsal tunica albuginea plication in 4 boys and a 50% success (3 of 6). In group III were 5 boys, 3 previously failed chordectomy from group II and 2 with »skin urethra« type chordee I according to D-H. All boys in this group were treated for urethroplasty with autologous buccal mucosal graft. Good results were obtained in 3 of 5 (60%). Successful outcome was achieved in both cases with »skin urethra« not previously treated. The results of our urethroplasty with buccal mucosa agree with those in literature. In the treatment of chordee without hypospadias, where it was necessary to reconstruct the urethra there was a constant problem of the shortage of local tissue, so we believe that buccal mucosa is a good choice.

Liječ Vjesn 2004;126:71–75

Pretpostavka uspješne erekcije jest istovjetna elastičnost svih slojeva penisa. Mokraćna cijev svoj embrionalni razvoj počinje kao žljebasto obličje ventralne strane penisa. Rubovi žlijeba spajaju se čineći cijev s otvorom na vrhu penisa. Proliferacijom i diferencijacijom okolnog mezenhima nastaju korpus spongiozum uretre, Buckova fascija i tunika dartos. Oba spomenuta procesa poticana su iz istog izvora. Stoga prestanku razvoja mokraćne cijevi često slijedi nastanak nediferenciranoga fibroznog tračka distalno od hipospadičnog ušća. Ponekad unatoč razvoju mokraćne cijevi do samog vrha penisa, mezenhimalno tkivo ostane više ili manje nediferencirano i neelastično te je uzrokom ventralnog savinuća penisa.

Takvo se stanje u literaturi spominje kao hipospadija bez hipospadije (termin koji je nastao od netočnog prijevoda latinskog izričaja »Hypospadismus sine hypospadia«), korda bez hipospadije, prirođeno kratka mokraćna cijev ili kao kriptohipospadija. Prvi ju je opisao Sievers 1926. g. i ima incidenciju od 1:4400 živorođene muške djece.[1] Savinuće penisa prisutno je tijekom 16. do 20. gestacijskog tjedna. Postoji i kod 31% prematurne novorođenčadi uz tendenciju nestajanja u sljedećih 6 tjedana života. Dakle, ventralno savinuće penisa normalan je stadij u embriogenezi, a korda bez hipospadije mogla bi biti zastoj u njezinu ranijem stadiju.[2] Prisutnost korde uočljiva je kod savinuća penisa iznad 20°,[3] a osobito je vidljiva prilikom erekcije. Izuzetan je operativni izazov, jer podrazumijeva operativno odstranjenje svih fibroznih tračaka korde, pritom ima-

* **Opća bolnica Varaždin, Znanstvena jedinica i odjel za dječju kirurgiju** (mr. sc. Ivan Kolar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Kolar, Opća bolnica Varaždin, Dječji kirurški odjel, Ivana Meštrovića bb, 42 000 Varaždin

Primljeno 11. rujna 2003., prihvaćeno 12. veljače 2004.

jući na umu mogućnost ozljede mokraćne cijevi koja će rezultirati vrlo zahtjevnom operacijom njezine rekonstrukcije. Devine i Horton opisuju tri tipa kriptohipospadije:[4]

I. tip. Korpus spongiozum uretre nije razvijen u dijelu gdje je korda. Mokraćna cijev tanka je i prozirna poput papira. Tijekom operacije može se učiniti vrlo malo ili ništa da se sačuva. Konačno je rješenje formiranje nove mokraćne cijevi.[5]

II. tip. Mokraćna cijev i korpus spongiozum normalno su razvijeni, ali savijeni ožiljačno promijenjenim potkožjem, tunikom dartos i Buckovom fascijom.

III. tip. Mokraćna cijev, korpus spongiozum i Buckova fascija normalno su razvijeni. Kordu čini osnova od nerazvijene tunike dartos.

Termin prirođeno kratka mokraćna cijev, stanje gdje je kratkoća mokraćne cijevi uzrokom savinuća penisa, spominje se kao malo vjerojatna ili iznimno rijetka pojava.

U daljnjem istraživanju isti autori opisuju ukupno pet tipova korde.[6] Uz već spomenuta tri opisuju i

IV. tip, kod kojeg su mokraćna cijev i okolni slojevi normalno razvijeni, ali postoji pogreška u razvoju kavernoznih tijela, i

V. tip, ranije spomenuta prirođeno kratka mokraćna cijev.

Operativne mogućnosti ovih zadnjih četiriju spomenutih tipova jesu: odstranjenje korde i izravnanje penisa kod II. i III. tipa, izravnanje kavernoznih tijela ili dorzalnom plikacijom tunike albugineje ili vanjskom rotacijom prema ventralno savinutih kavernoznih tijela kod IV. tipa te operativna plastika nove mokraćne cijevi kod V. tipa.[6,7]

Bolesnici i metode

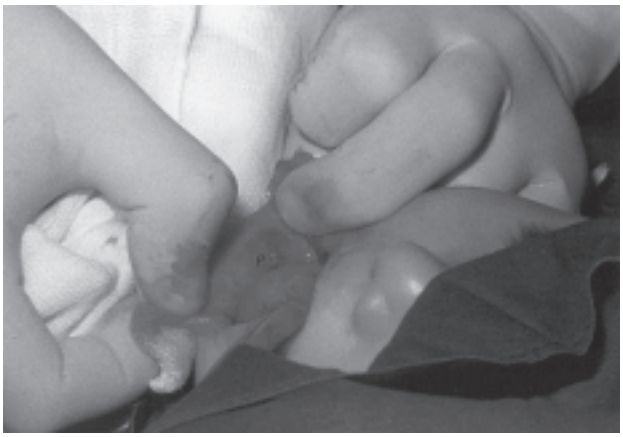
U posljednjih 10 godina operirali smo 19 dječaka zbog ventralnog savinuća penisa.[8] Učinili smo 24 kirurška zahvata uz 32 operativna postupka. Izvodili smo sljedeće operativne postupke:[3]

1. Frenulotomija i različite plastike u svrhu produljenja ventralne kože penisa u ravnini korde.
2. Potpuno odstranjenje korde sve do ovojnica kavernoznih tijela[6,9,10]
3. Dorzalna plikacija tunike albugineje ili poprečnim izrezivanjem u obliku elipse i ušivanjem (Nesbit) ili uzdužnim rezom i poprečnim ušivanjem[11–13]
   Nismo radili operativni postupak izravnanja kavernoznih tijela njihovom vanjskom rotacijom.[14]
4. Kod neuspjelih gornjih postupaka i kod dva slučaja »kožne uretre« formirali smo mokraćnu cijev slobodnim transplantatom sluznice usta u obliku cijevi.[15–18]

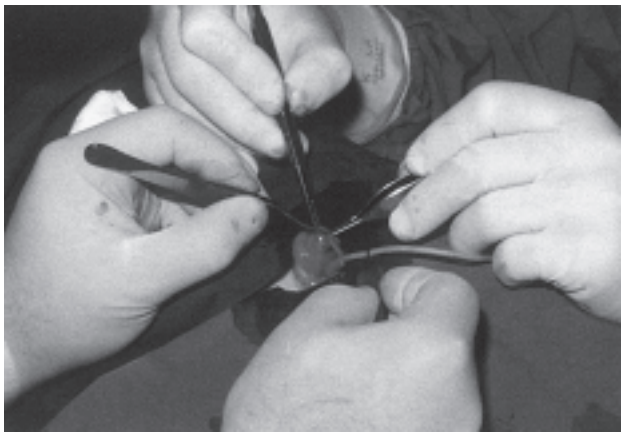
Pacijente smo raspodjelili u tri skupine po kliničkoj slici i po učinjenim operacijskim postupcima.

U I. skupini imali smo 7 dječaka kod kojih je kut između glavice i tijela penisa bio 20° i više. Frenulum prepucija uvijek je bio skraćen te je kod svih 7 dječaka učinjena plastika frenuluma na način poprečnog reza i uzdužnog ušivanja. Koža ventralne strane penisa bila je uglavnom elastična, ali je ipak kod 4 od 7 dječaka s frenulotomijom istodobno učinjena i »V« »Y«-plastika na mjestu savinuća u distalnoj trećini penisa. Prosječna dob djece u toj skupini bila je u vrijeme operacija viša od one koja se smatra optimalnom za tu vrstu anomalije i iznosila je 4,2 godine (2-5.5).

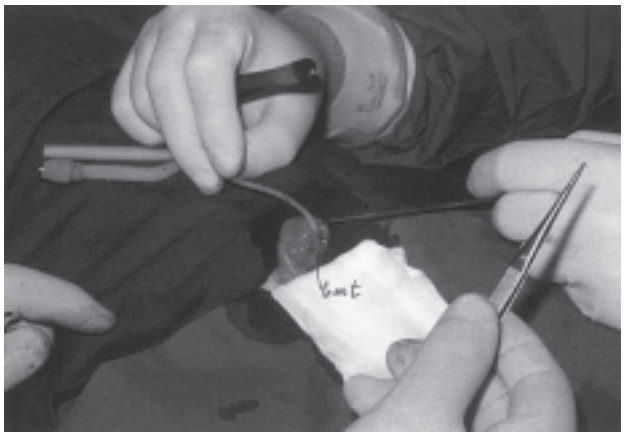
U 2. skupini s evidentnom kordom operirali smo 10 dječaka. Kirurški zahvat počeli smo »V«-rezom iznad mjesta korde, a nakon kompletne kordektomije kožu smo sašili u obliku slova »Y« i na taj je način produljili. Kod 4 dječaka korda je zahvaćala samo kožu i potkožnu ovojnicu (tip III po D-H), a kod ostalih 6 radilo se o vrlo »jakoj« kordi koja kao da je podizala mokraćnu cijev poput žlijeba (abnormalnost tunike dartos i Buckove fascije – tip II korde po D-H). Kod 4 dječaka od spomenutih 6 učinjena je i Nesbitova plikacija tunike albugineje istodobno s kordektomijom, i to kod 2 u vrijeme operacije, a kod druga 2 u vrijeme ponovljene operacije zbog recidiva korde.



Slika 1. *p. Mjesto uzimanja transplantata sluznice iz donje usne*
Figure 1. *p. Place of harvesting of buccal mucosa*



Slika 2. *Početak šivanja transplantata*
Figure 2. *Early phase of grafting*



Slika 3. *bmt. Završeno ušivanje transplantata*
Figure 3. *bmt. Final stage of grafting*

U 3. skupini operirali smo 5 dječaka: trojicu iz 2. skupine koji su imali recidivnu kordu kod koje ni ponovljena kordektomija, a ni Nesbitova operacija ne bi dala zadovoljavajući rezultat i još dva slučaja s očitom »kožnom uretrom« kod kojih do tada nije učinjen ni jedan operativni postupak za izravnanje penisa. Kod svih 5 dječaka formirana je nova uretra slobodnim transplantatom bukalne sluznice. Transplantat smo uzimali s unutarnje strane donje usne dužine 2–2,5 cm i širine 1,2–1,5 cm ovisno o planiranoj debljini katetera od 10 CH ili 12 CH (slika 1.). Mjesto uzimanja transplantata samo smo u prva dva slučaja zatvarali direktnim šivanjem rubova sluznice. Kasnije smo defekte donornog mjesta ostavljali nezbrinute uz odličan kozmetski rezultat.[15,18] Šavna linija na »kratku« mokraćnu cijev uvijek je bila ukoso poput elipse, a na vrhu je šivana cirkumferentno bez napetosti (slika 2. i 3.). Ni u jednom slučaju nismo stavljali transplantat kao premoštenje između dva kraja poprečno presječene mokraćne cijevi.[6,7,19]

Rezultati

U 1. skupini (tablica 1.) svi operirani imali su zadovoljavajući izgled penisa neposredno nakon operacije i na redovitim kontrolama nakon 1, 3 i 8 mjeseci. Kod 4 dječaka tijekom iste operacije, kada nam se to činilo potrebnim, učinili smo i »V« »Y«-plastiku ventralne distalne trećine penisa na mjestu savinuća. Kod pacijenata iz ove skupine teško da možemo govoriti o pravoj kriptohipospadiji jer je uzrok toj deformaciji bio skraćeni frenulum prepucija.

U 2. skupini operirali smo 10 dječaka s očitom kordom. Učinjeno je 16 kirurških postupaka u 12 operacija (tablica 2.). Dob djeteta bila je od 18 do 33 mjeseca. Kod svih 10 učinjena je temeljita kordektomija. Kod 4 korda vrlo se lako odvojila od Buckove fascije i pokrovne kože (tip s deficitom tunike dartos) koju smo zatvorili već spomenutom »V« »Y«-plastikom. Rezultat je u 2 slučaja bio vrlo dobar, a u 2 zadovoljavajući. Kod preostalih 6 slučajeva s dubokom kordom (abnormalnost tunike dartos i Buckove fascije) u dva slučaja ponovili smo kordektomiju zbog recidiva uz istodobnu Nesbitovu plikaciju. Rezultat je u jednom slučaju bio vrlo dobar, a u jednom zadovoljavajući. Kod druga 2 Nesbitova plikacija učinjena je istodobno s prvom kordektomijom. Kod jednog je rezultat zadovoljio, a kod drugoga je loš. Kod zadnja dva s dubokom kordom rezultat je nakon prve operacije bio loš i ta 2 zajedno s prethodnim operirana su transplantatom bukalne sluznice i prikazani su u trećoj skupini.

U 3. skupini uz već spomenuta tri dječaka iz druge skupine operirali smo još dva kod kojih je postojala tipična slika »kožne uretre« (tip I po D-H). U toj skupini formirana je uretra slobodnim transplantatom sluznice usta u formi tubusa[18] (tablica 3.). Od 5 tako operiranih pacijenata kod 3 smo imali vrlo dobar rezultat. I to kod oba slučaja »kožne uretre« gdje smo se već kod prve operacije odlučili na plastiku mokraćne cijevi i kod dječaka kod kojeg je prethodno učinjena jedna operacija, i to u istom aktu »V« »Y«-plastika i Nesbitova plikacija. Preostala 2 dječaka gdje je prethodno učinjena samo kordektomija, imala su loš rezultat tubularne plastike bukalnom sluznicom. Kod

Tablica – Table 1. *Skupina I: operacije i rezultati* / *Group I operations and results*

Broj pacijenata Number of patients	Dob u mjesecima Age in months	Broj operacija Number of operations	Operativni postupci/Operative procedures		Rezultati Results
			Frenulotomija Frenulotomy	»V« »Y« plastika »V« »Y« plasty	
1.	24	1	1	1	odličan/exelent
2.	38	1	1	1	odličan/exelent
3.	48	1	1	1	odličan/exelent
4.	54	1	1	0	odličan/exelent
5.	60	1	1	1	odličan/exelent
6.	63	1	1	0	odličan/exelent
7.	66	1	1	0	odličan/exelent

Tablica – Table 2. *Skupina II: operacije i rezultati* / *Group II operations and results*

Broj pacijenata Number of patients	Dob u mjesecima Age in months	Tip horde po Devin-Hortonu Type of chordee D-H	Broj operacija Number of operations	Operativni postupci Operative procedures		Rezultati Results
				Hordektomija i »V«, »Y« plastika Chordectomy and »V«, »Y« plasty	Nesbitova plikacija Nesbit's plication	
1.	18	II	1	1	1	zadovoljava satisfactory
2.	22	II	2	2	1	vrlo dobar very good
3.	23	III	1	1	0	zadovoljava satisfactory
4.	24	III	1	1	0	zadovoljava satisfactory
5.	24	II	2	2	1	zadovoljava satisfactory
6.	25	II	1	1	0	loš/bad
7.	25	III	1	1	0	vrlo dobar very good
8.	26	II	1	1	1	loš/bad
9.	28	III	1	1	0	vrlo dobar very good
10.	33	II	1	1	0	loš/bad

Tablica 3. *Rezultati operativne plastike mokraćne cijevi transplatantom sluznice usta*
Table 3. *Results of buccal mucosal urethroplasty*

Broj pacijenata Number of patients	Dob u mjesecima Age in months	Tip horde po Devin-Hortonu Type of chordee D-H	Prijašnje operacije Previous operations		Operacija: Operation:	Rezultati Results
			Hordektomija i »V«, »Y« plastika Chordectomy and »V«, »Y« plasty	Nesbitova plikacija Nesbit's plication	Plastika mokraćne cijevi sluznicom usta Buccal mucosal urethroplasty	
1.	28	I	0	0	+	vrlo dobar very goog
2.	31	I	0	0	+	vrlo dobar very good
3.	31	II	1	1	+	vrlo dobar very good
4.	35	II	1	0	+	lošbad
5.	48	II	1	0	+	lošbad

jednog se radilo o očitom propadanju transplantata u ranom poslijeoperacijskom toku, a kod drugoga je rezultat obećavao. Dječak je otišao doma uredno mokreći na vrhu glansa, no nakon toga slijede komplikacije u smislu reaktivne upale sa zatvaranjem ušća.[20–22] U nekoliko smo navrata pokušali riješiti stenozirajuću upalu ušća stavljanjem katetera. No, svakim je novim postupkom ušće bivalo sve bliže mjestu anastomoze prirodne uretre i transplantata.

Rasprava

Rezultati koje smo dobili kod 5 operiranih slučajeva transplantacijom sluznice usta sami po sebi nisu dostatni za bilo kakve zaključke. Ipak u kontekstu s podacima iz literature gdje također ne postoji značajno veći broj u pojedinim objavljenim serijama, zbog rijetkosti anomalije, dobivaju punu vrijednost.[15,16] Uspješnost operacije kriptohipospadije kreće se i do 90%,[1,9,23] ali samo kod operacija koje smo mi radili u prve dvije skupine (100% u prvoj i 70% u drugoj skupini). U objavljenim serijama kod uretroplastika broj se komplikacija kreće i do 40%,[24] a tu podrazumijevamo stenozu anastomoze, baloniranje presatka, uretrokutane fistule i recidivnu kordu.[9] Strikture najčešće nastaju na proksimalnom dijelu anastomoze, a fistule u pravilu na distalnom dijelu, i to ponajprije u liniji korone glandis, što se dovodi u svezu sa slabijom opskrbom krvlju i slabijim pokrivanjem kožom.[25] Kod upotrebe bukalne sluznice broj komplikacija kreće se od 28% do 57% uz potrebu operativne reintervencije od 25% do 30%. Dakako, ti postotci nisu i krajnji rezultat ovih operacija, već oni budu značajno bolji poslije ponovljenih ili još nekih dodatnih kirurških zahvata. Inače uspoređujući pojedine objavljene serije, nije moguće naći velike sličnosti incidencija pojedinih tipova korda i njihovih kirurških rezultata.[7,9,24] Tako Hendren spominje seriju od 33 korde bez hipospadije čak s 20 operiranih zbog plastike nove uretre, i to uz 8 komplikacija kod 7 pacijenata.[21] Sauvage je objavio rezultate s vezanim poprečnim transplantatom sluznice prepucija kod 300 hipospadija i kod 50 korda bez hipospadije s uspješnošću u jednom aktu od 75%.[26] Devine je objavio seriju od 26 korda bez hipospadije gdje je u 24 uspio postići zadovoljavajući rezultat u jednom aktu kombinacijom kordektomije i Nesbitove plikacije. Isto to postigao je u drugom aktu kod preostale dvojice.[6] Spomenuti postotak komplikacija kod stvaranja nove mokraćne cijevi slobodnim transplatatom ipak nije zaprekom da se smatra superiornim u odnosu na vezane transplantate glede kozmetskog i funkcionalnog rezultata.[25] Tu se misli ponajprije na zadebljanje tijela penisa na mjestu vaskularne opskrbe vezanoga transplantata, što je osobito nepovoljno kod penisa manjih dimenzija.[27]

Bukalnu smo sluznicu upotrijebili zbog nedostatka kože penisa, i to kao puni tubularni transplantat. Naime prepariranjem duboke korde ili »kožne uretre« u cijeloj dužini teško je očuvati mjesto tzv. uretralne ploče koja se inače rabi u formiranju distalnog dijela uretre kod hipospadija. Također postojanje prepucija u cijeloj cirkumferenciji, a ne samo u obliku kabanice, kao kod hipospadije, razlozi su za koje mislimo da se baš slobodni tubularni transplantat nameće kao dobro rješenje unatoč tomu što se glede komplikacija češće u literaturi spominje tubularni presadak od »onlay« presatka.[20,28–30] Vidljivo je iz navedenih podataka da se naša uspješnost kod prve operacije plastike mokraćne cijevi slobodnim transplantatom sluznice usta od 60% (3 od 5) uklapa u literaturu. Spominjana pogodnost tkiva penisa za ponavljanje neuspjele operacije[25,26] u našoj se seriji nije pokazala točnom. Naime, od 3 uspješno operirana pacijenta iz 3. skupine kod njih 2 radilo se o prvoj operaciji.

Zaključak

Kod operacija korde bez hipospadije gdje mokraćnu cijev prilikom uklanjanja korde ne možemo sačuvati, jer je poput papira tanka bez spongioznog tijela ili je prirođeno skraćena, nužno ju je nadomjestiti koristeći se pritom tkivom kojim ćemo postići najbolji rezultat. Kod operacija hipospadije postoji distalno od otvora mokraćne cijevi tzv. uretralna ploča koja se rabi kao osnovno tkivo za produljenje uretre. Bez obzira na način preparacije korde kod kriptohipospadije to se tkivo ošteti te po našem mišljenju nije više pogodno za plastiku. Mi smo stoga rabili slobodni transplantat sluznice usta. Prikazali smo rezultate koje smo postigli. Smatramo da je operacija korde bez hipospadije, osobito kod korde koja je uzrokovana dizgenezom obih fascija penisa (tip II) i spongioznog tijela (tip I) izrazito zahtjevan posao. Mislimo da će se najbolji rezultati postići ispravnom odlukom o izboru kirurškog zahvata. Sigurno da je najbolje rješenje izbjeći plastiku nove mokraćne cijevi, ali ne pod svaku cijenu ponavljajući velik broj kirurških zahvata. Često će odluka da se odmah učini najzahtjevniji zahvat, ako je ispravno postavljena, postići najbolji rezultat, u što smo se i mi mogli uvjeriti.

LITERATURA

1. *Dipaola G, Spalletta M, Balducci T i sur.* Surgical Treatment of Chordee without Hypospadias. Eur Urol 2000;38:758–61.
2. *Kaplan GW, Lamm DL.* Embriogenesis of chordee. J Urol 1975;114(5): 769–72.
3. *Bologna RA, Noah TA, Nasrallah PF, McMahon DR.* Chordee: varied opinions and treatments as documented in a survey of the American Academy of Pediatrics, Section of Urology. Urology Vol 53, Issue 3, March 1999;608–12.
4. *Devine CJ jr, Horton CE.* Chordee without hypospadias. J Urol 1973;110: 264–71.
5. *Hurwitz RS, Ozersky D, Kaplan HJ.* Chordee without hypospadias: complications and management of the hypoplastic urethra. J Urol 1987 Aug; 138(2):372–5.

6. *Devine CJ jr, Blackley SK, Horton CE, Gilbert DA.* The Surgical Treatment of Chordee without Hypospadias in Men. J Urol Vol 146 Aug 1991: 325–9.
7. *Diaz Gomez LA, Escariz PP, Gonzales FM.* Congenital short urethra Br J Plast Surg 1981 Apr; 34(2):173–7.
8. *Kolar I, Keretić D.* Horda bez hipospadije. Operacija u jednom aktu uporabom slobodnog transplantata sluznice usta. Drugi hrvatski kongres dječje kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem. Dubrovnik, Hrvatska: 23.–27. rujna 1998.
9. *Donnahoo KK, Cain MP, Pope JC.* Etiology, management and surgical complications of congenital chordee without hypospadias.
10. *Yang SSD, Chen SC, Liu SP, Hsieh JT.* Hydrodissection Technique to Preserve the Thin Distal Urethra When Correcting Chordee Without Hypospadias. J Urol 2002;168(5):2189–91.
11. *Mingin G, Baskin LS.* Management of chordee in children and young adults. Urol Clin North Am 2002 May;29(2):277–84.
12. *Chien GW, Aboseif SR.* Corporeal plication for the treatment of congenital penile curvature. J Urol 2003 Feb; 169(2):599–602.
13. *Dean GE, Burno DK, Zaontz MR.* Chordee repair utilizing a novel technique ensuring neurovascular bundle preservation. Tech Urol 2000 Mar; 6(1):5–8.
14. *Dessanti A, Iannuccelli M, Falchetti D, Sotgiu S, Scanu S, Feo C.* Correction of congenital chordee penis by ventral separation and outward rotation of corpora. J Pediatr Surg 2002 Sep;37(9):1347–50.
15. *Caldamone AA, Estrom LE, Koyle MA, Rabinowitz R, Hulbert WC.* Buccal mucosal grafts for urtehral reconstruction. Urology 1998;51(5A Suppl): 15–9.
16. *Brock JW III.* Autologous buccal mucosal graft for urethral reconstruction. Urology 1994 Nov;44(5):753–5.
17. *Duckett JW, Coplen D, Ewat D, Baskin LS.* Buccal mucosal urethral replacement. J Urol 1995 May;153(5):1660–3.
18. *Riccabona M.* Reconstruction or substitution of the pediatric urethra. Tech Urol 1999 Sep;5(3):133–8.
19. *Daskalopoulos EI, Baskin L, Duckett JW, Snyder HM III.* Congenital penile curvature (chordee without hypospadias). Urology 1993 Dec;42(6): 708–12.
20. *Hensle TW, Kearney MC, Bingham JB.* Buccal mucosa grafts for hypospadias surgery: long term results. J Urol 2002 Oct;168(4Pt 2):1734–6 discussion. 1736–7.
21. *Hendren WH, Caesar RE.* Chordee without hypospadias: experience with 33 cases. J Urol 1992 JAN;147(1):107–9.
22. *Kumar MV, Harris DL.* Balanitis xerotica obliterans complicating hypospadias repair. Br J Plast Surg 1999 Jan;52(1):69–71.
23. *Kramer SA, Aydin G, Kelalis PP.* Chordee without hypospadias in children. J Urol 1982 Sep;128(3):559–61.
24. *Perović SV, Djordjević ML, Djaković NG.* A new approach to the treatment of penile curvature. J Urol 1998 Sep;160(3 Pt 2):1123–7.
25. *Yerkes EB, Adams MC, Miller DA, Brock JW. III.* Coronal cuff: a problem site for buccal mucosal grafts. J Urol 1999 Oct;162(4):1442–4.
26. *Sauvage P, Becmeur F, Geiss S, Fath C.* Transverse mucosal preputial flap for repair of severe hypospadias and isolated chordee without hypospadias: a 350 cases experience. J Pediatr Surg 1993 Mar;28(3):435–8.
27. *Rober PE, Perlmutter AD, Reitelman C.* Experience with 81, 1-stage hypospadias/chordee repair with free graft urethroplasties. J Urol 1990 Aug;144(2 Pt2):526–9.
28. *Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Tabernero A.* Substitution urethroplasties with free graft buccal mucosa. Arch Esp Urol 1998 Sep;51(7): 645–59.
29. *Wiener JS, Sutherland RW, Roth DR, Gonzales ET Jr.* Comparison of onlay and tubularized island flaps of inner preputial skin for the repair of proximal hypospadias. J Urol 1997 Sep;158(3 Pt 2):1172–4.
30. *Ahmed S, Gough DC.* Buccal mucosal graft for secondary hypospadias repair and urethral replacement. Br J Urol 1997 Aug;80(2):328–30.

Vijesti
News

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

raspisuje

N A T J E Č A J

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2004. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 23. travnja 2002. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora, dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2004. 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 113. redovnoj izbornoj godišnjoj Skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2005.

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

Prim. dr. Zvonimir Dittrich, v.r.
predsjednik Povjerenstva za odličja HLZ-a

Pregledi
Reviews

OSTEOPOROZA U MUŠKARACA

OSTEOPOROSIS IN MEN

DARKO KAŠTELAN, ZLATKO GILJEVIĆ, IZET AGANOVIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Osteoporoza – etiologija, dijagnostika, liječenje

Sažetak. Osteoporoza u muškaraca važan je javnozdravstveni problem. Prema podacima s trećeg NHANES-a (National Health and Nutrition Examination Survey), 7% muškaraca bijele rase, starijih od 50 godina, ima osteoporozu. Svaki treći prijelom kuka događa se u muškaraca, a smrti ishod kao rezultat ovog prijeloma dvostruko je češći nego u žena. Najčešći uzroci osteoporoze u muškaraca su hipogonadizam, uzimanje alkohola i primjena glukokortikoida, dok u 30–50% slučajeva uzrok ostaje nepoznat pa govorimo o idiopatskoj osteoporozi. U članku se raspravlja o etiologiji, epidemiološkim obilježjima, dijagnostičkim postupcima i liječenju osteoporoze u muškaraca.

Descriptors: Osteoporosis – etiology, diagnosis, therapy

Summary. Male osteoporosis represents an important public health problem. According to NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), 7% of white men aged 50 years and over have osteoporosis. One-third of all hip fractures occurred in men and prevalence of death after hip fracture is twice as high as in women. Hypogonadism, alcohol abuse and glucocorticoid excess are the most frequent causes of secondary osteoporosis in men, while in 30–50% of cases osteoporosis is idiopathic. In the article we discuss etiology, epidemiology, diagnostic procedure and treatment of osteoporosis in men.

Liječ Vjesn 2004;126:76–79

U posljednjih su desetak godina osteoporoza i komplikacije te bolesti postale jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjice. Iako su žene, zbog naglog postmenopauzalnog pada razine estrogena, znatno izloženije riziku od nastanka osteoporoze, posljednjih godina sve je veća pozornost usmjerena na problem osteoporoze u muškaraca sa specifičnostima, ponajprije u pogledu etiopatogeneze, ali isto tako i dijagnoze i liječenja bolesti.

Epidemiologija

Prevalencija bolesti osnovni je epidemiološki pokazatelj koji govori o njezinu javnozdravstvenom značenju. Na osnovi malog broja dosadašnjih istraživanja, teško je precizno odrediti učestalost osteoporoze u muškaraca. Postojeći kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), iako vrlo dobro koreliraju s rizikom od prijeloma kostiju, izrađeni su na temelju prosječnih vrijednosti za žensku populaciju bijele rase[1] i nije posve jasno vrijede li oni i za muškarce. Ako dijagnozu temeljimo na specifičnim kriterijima izrađenim za muškarce (gustoća kosti manja od 2,5 SD u odnosu na prosječnu vrijednost mlade populacije muškaraca), prevalencija osteoporoze u muškaraca starijih od 50 godina, prema podacima s trećeg NHANES-a (National Health and Nutrition Examination Survey), iznosi 7% u pripadnika bijele rase i 5% u Afroamerikanaca.[2] Koristimo li se istim standardima koji vrijede za žene, prevalencija u muškaraca iznosi 4% odnosno 3%.[2] U oba slučaja zamjetan je nerazmjer između prevalencije osteoporoze u muškaraca i rizika od osteoporotičnog prijeloma. U Rochesterskoj je studiji prevalencija osteoporoze u muškaraca starijih od 50 godina iznosila 3% u odnosu na 13%-tni životni rizik od osteoporotičnog prijeloma.[3] Stoga se čini da je za precizno određivanje dijagnostičkih kriterija za osteoporozu u muškaraca nužno provesti nova istraživanja u različitim populacijama i rasama.

Gustoća kosti izmjerena denzitometrijom jest omjer mineralnog sadržaja kosti i površine kosti (aBMD) i ne uzima u obzir razlike u geometriji kosti. Muškarci imaju 20–30% veći aBMD od žena iste dobi, što je rezultat razlika u geometriji kosti, a ne većeg mineralnog sadržaja kosti po jedinici volumena (vBMD), koji je jednak u oba spola. Nekoliko je prospektivnih epidemioloških studija pokazalo da je odnos između mineralne gustoće kosti (aBMD) i rizika od prijeloma jednak u oba spola u bilo kojoj životnoj dobi.[4–6]

Učestalost osteoporotičnih prijeloma u muškaraca značajno je manja nego u žena. Tomu je nekoliko razloga. Zbog većeg periostalnog rasta su u muškaraca veće. Ovo povećanje promjera kosti rezultira smanjenjem opterećenja po jedinici površine, pa je kost manje podložna prijelomu. Također, čini se da veći aBMD koji nalazimo kod muškaraca nosi sa sobom i određene mehaničke prednosti, pa se kosti teže lome. Starenjem, kod muškaraca, kao i kod žena, dolazi do gubitka kosti i smanjenja vBMD-a. Zbog veće periostalne apozicije i manje endokortikalne apsorpcije kosti gubitak kortikalne kosti je u muškaraca manji nego u žena. Osim toga gubitak spužvaste kosti u muškaraca je karakteriziran stanjenjem koštanih trabekula, nasuprot prekidu njihova kontinuiteta kod žena,[7] što kostima u muškaraca daje još jednu mehaničku prednost.

Oko 30% svih prijeloma kuka događa se u muškaraca.[8] Više od 11% muškaraca starijih od 50 godina doživi tijekom života prijelom kuka,[9] a procjenjuje se da će 2025. godine u svijetu broj prijeloma kuka u muškaraca iznositi 1,16 milijuna.[8] Incidencija prijeloma kuka u muškaraca jednaka je incidenciji prijeloma u 5–6 godina mlađih žena.[10] Kada se govori o prijelomima kralježaka, nužno je razlikovati klinički prijelom od deformiteta kralješka. Podaci o kliničkim prijelomima kralježaka

* **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (mr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; mr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 1. srpnja 2002., prihvaćeno 15. siječnja 2004.

upućuju na dvostruko veću incidenciju u žena u odnosu na muškarce,[11] dok je prevalencija deformiteta kralježaka podjednaka u oba spola i iznosi oko 12%.[12] Zbog veće izloženosti fizičkoj traumi muškarci mlađe dobi imaju veći rizik od nastanka deformiteta kralježaka nego žene.

Smrtni ishod, kao rezultat prijeloma kuka, u muškaraca je dvostruko češći nego u žena,[13] o čemu također treba voditi računa prilikom utvrđivanja kriterija za dijagnozu osteoporoze u muškaraca. Štoviše, čini se da je kod gotovo svih osteoporotičnih prijeloma, osim kod prijeloma kralješka, stopa smrtnosti u muškaraca veća nego u žena. Pretpostavlja se da je to dijelom rezultat popratnih bolesti, no taj je trend nazočan i nakon eliminacije utjecaja drugih rizičnih čimbenika na mortalitet.

Etiopatogeneza

Procjenjuje se da je 50–80% koštane mase određeno nasljeđem.[14] Nasljedni čimbenici ponajprije određuju vršnu koštanu masu, koja se postiže oko 20. godine života u aksijalnom skeletu te nešto kasnije u apendikularnom skeletu. Dosadašnje spoznaje o ulozi nasljednih čimbenika u osteoporozi kod muškaraca još su nedovoljne. Studije o učestalosti prijeloma u blizanaca pokazale su četverostruko veću podudarnost u jednojajčanih blizanaca nego u dvojajčanih blizanaca.[15] Kao geni kandidati koji bi mogli utjecati na koštanu masu najčešće se spominju gen za receptor vitamin D,[16] gen alfa 1 za tip 1 kolagena,[17] gen za čimbenik rasta sličan inzulinu,[18] gen za alfa-receptor estrogena[19] i gen za receptor androgena.[20] Osim nasljeđa, važnu ulogu u postizanju vršne koštane mase imaju i fizička aktivnost, količina u prehrani, kao i dob ulaska u pubertet.[21] Opažena je povezanost između konstitucionalno zakasnjelog puberteta u muškaraca i niže mineralne gustoće kosti.[22]

Promjene u sekreciji androgena imaju važnu ulogu u nastanku osteoporoze u muškaraca. Starenjem, u muškaraca dolazi do postupnog sniženja koncentracije slobodnog testosterona (oko 50% između 25. i 75. godine života), što je vjerojatno osnovni razlog gubitka koštane mase. U prilog tomu govori nazočnost receptora za androgene na koštanim stanicama (osteoblasti, osteociti, stromalne stanice, osteoklasti).[23] Pretpostavlja se da androgeni potiču proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, inhibiraju novačenje osteoklasta, odnosno djeluju na procese prijenosa signala između osteoblasta i osteoklasta.[24] Osim toga, androgeni stimuliraju periostalno stvaranje kosti.[25] Zato muškarci imaju veće, a time i čvršće kosti. Androgeni smanjuju sintezu cikličkog AMP-a potaknutu paratiroidnim hormonom, potiču sintezu proteina koštanog matriksa, povisuju razinu TGF-β, snizuju IL-6, moduliraju apoptozu osteoklasta i osteoblasta,[26,27] a prema nekim istraživanjima, stimuliraju i sintezu IGF-1, time i proliferaciju osteoblasta.[28] Stoga je razumljivo da je hipogonadizam jedan od vodećih uzroka osteoporoze u muškaraca.[29] Tomu u prilog govori i podatak o većoj učestalosti osteoporotičnih prijeloma nakon kirurške ili kemijske kastracije muškaraca s karcinomom prostate.[30,31] Starenjem, osim smanjenja sekrecije androgena, dolazi do promjena i u drugim hormonskim sustavima koji reguliraju metabolizam kalcija i vitamina D (PTH, GH/IGF-1) te na taj način utječu na nastanak osteoporoze.

Dosta je studija koje pokazuju međuovisnost mineralne gustoće kosti i koncentracije estradiola u krvi.[32] Čini se da razina estradiola ima veći utjecaj na koštanu masu negoli sam testosteron, što je potvrdila i nedavna analiza uloge hormona u očuvanju koštane mase u muškaraca.[33] Nazočnost osteoporoze u bolesnika s mutacijom gena za alfa-receptor za estrogen, odnosno gena za enzim aromatazu[34,35] upućuje na zaključak da je učinak testosterona na kost bar dijelom posredovan njegovom aromatizacijom u estradiol.

Tablica 1. *Uzroci osteoporoze u muškaraca*
Table 1. *Etiology of osteoporosis in men*

Primarna/Primary	
idiopatska	
idiopathic	
Sekundarna/Secondary	
hipogonadizam	hiperprolaktinemija
hypogonadism	hyperprolactinemia
višak glukokortikoida	tip 1 šećerne bolesti
glucocorticoid excess	diabetes mellitus type 1
alkohol	hiperparatiroidizam
alcohol	hyperparathyroidism
pušenje	malapsorpcijski sindrom
smoking	malabsorption
tireotoksikoza	bolesti hepatobilijarnog sustava
thyrotoxicosis	hepato-biliary disorders
imobilizacija	transplantacija organa
immobilisation	organ transplantation
antikonvulzivi	anorexia nervosa
anticonvulsants	anorexia nervosa
neoplazma	mastocitoza
malignancy	mastocytosis
osteogenesis imperfecta	reumatoidni artritis
	rheumatoid arthritis

U novije vrijeme dosta se govori o ulozi IGF-1 u nastanku osteoporoze u muškaraca. Kost je ciljno tkivo anaboličkog djelovanja IGF-1, što potvrđuje i nazočnost receptora za IGF-1 na osteoblastima. Nekoliko je istraživanja pokazalo korelaciju između niske razine IGF-1 i njegova proteinskog nosača IGF-BP3 i niskog BMD-a.[36,37] Izgleda da je ovo smanjenje razine IGF-1 udruženo s nazočnošću specifičnog alela polimorfne mikrosatelitne regije gena za IGF-1.[18] Povezanost razine IGF-1 i BMD-a mogla bi dijelom biti posredovana inhibicijskim učinkom na sintezu SHBG.

Višak glukokortikoida, bilo da se radi o endogenom višku ili, što je češće, egzogenom, kao rezultat kronične terapije glukokortikoidima, najčešći je uzrok sekundarne osteoporoze u muškaraca, koji se javlja u 16–18% slučajeva.[38] Osim što inhibiraju funkciju osteoblasta i stimuliraju osteoklastogenezu, glukokortikoidi smanjuju reapsorpciju kalcija u bubrežnim tubulima, a mogu dovesti i do sekundarnog hipogonadizma.

U 30–50% slučajeva uzrok osteoporoze ostaje nepoznat, pa govorimo o idiopatskoj osteoporozi. Većina autora se slaže da se dijagnoza idiopatske osteoporoze primjenjuje za muškarce ispod 70. godine života. U ovih se bolesnika ne nalazi ubrzani gubitak koštane mase,[39] već je nizak BMD najvećim dijelom posljedica niske vršne koštane mase. Histološke analize u određenog broja muškaraca s idiopatskim oblikom bolesti upućuju na insuficijentnu funkciju osteoblasta. Najčešći uzroci osteoporoze u muškaraca navedeni su na tablici 1.

Osim koštane mase, na rizik od prijeloma utječu i neki drugi čimbenici kao što su geometrija kosti, niska tjelesna težina i visina, kronične bolesti, pušenje, alkohol, nedostatna izloženost suncu, uzimanje psihotropnih lijekova, kvaliteta koštanog tkiva, posebno kolagena, omjer kortikalne i spužvaste kosti, arhitektura koštanih gredica te rizik od pada, koji je povišen u bolestima drugih organskih sustava (neurološke, oftalmološke bolesti). Jednom nastao prijelom kralješka povećava rizik od novog prijeloma.

Dijagnoza

Prema definiciji osteoporoze aBMD, odnosno njegovo odstupanje od prosječnih vrijednosti za mladu zdravu populaciju (T-vrijednost) osnovni je parametar koji određuje rizik od prijeloma kosti. Ipak, rezultati mjerenja različitim metodama i na različitim dijelovima skeleta ne daju jednake podatke o riziku od prijeloma kosti. Dvostruka apsorpciometrija x-zraka

(DEXA) temeljna je metoda u dijagnostičkom algoritmu osteoporoze. Njome se mjeri mineralni sadržaj kosti u gramima po jedinici površine. U nekim slučajevima degenerativne promjene kralježnice mogu biti uzrok precijenjene gustoće kosti izmjerene ovom metodom, posebno kod anteroposteriornih snimki. Vjerodostojniji rezultat dobije se bočnom snimkom. Budući da nisu utvrđeni kriteriji za mušku populaciju, dijagnoza osteoporoze u muškaraca još se i sad postavlja na osnovi kriterija koji vrijede za žene.

Kvantitativna kompjutorizirana tomografija (QCT) jedina je metoda koja mjeri stvarnu gustoću kosti, odnosno masu kosti po jedinici volumena (vBMD). Veće kosti kakve susrećemo kod muškaraca imaju jednak vBMD kao i manje kosti kod žena, ali i veći aBMD izmjeren denzitometrijom. Ovom se činjenicom možda može objasniti opaženi nerazmjer između učestalosti prijeloma kosti i prevalencije osteoporoze u muškaraca.

Ultrazvučna metoda mjerenja gustoće kosti rabi se ponajprije u epidemiološkim studijama. Metoda je brza, jednostavna, jeftina i bez ionizirajućeg zračenja, a dobiveni rezultat dobro korelira s rizikom od prijeloma. Petna je kost i zbog svoje dostupnosti i zbog visokog sadržaja spužvaste kosti (90%) uobičajeno mjesto na kojem se mjeri. Ultrazvučno mjerenje gustoće kosti u području proksimalne falange II-V. prsta također dobro korelira s rizikom od prijeloma, no to ne vrijedi za rezultate mjerenja u području tibije i patele.[40]

Određivanje biljega koštane pregradnje ima nezaobilazno mjesto u dijagnozi osteoporoze u muškaraca. Biljezi koštane izgradnje (alkalna fosfataza, osteokalcin, PINP – engl. Procollagen I Aminoterminal Propeptide, PICP – engl. Procollagen I Carboxyterminal Propeptide) proizvod su aktivnih osteoblasta, dok biljezi koštane razgradnje nastaju kao rezultat razgradnje kolagena (hidroksiprolin, hidroksilizin, piridinolin, deoksipiridinolin, NTX – engl. N-terminal Collagen I Telopeptide, CTX – engl. Carboxyterminal Collagen I Telopeptide). Biljezi koštane pregradnje nisu specifični za bolest, već su odraz metaboličkog poremećaja, bez obzira na uzrok. Neki od biljega su nazočni i u drugim tkivima, pa na njihovu razinu mogu utjecati i bolesti izvan koštanog sustava. Razina biljega koštane pregradnje najviša je između 20. i 30. godine života, što odgovara završnoj fazi formiranja vršne koštane mase, da bi se potom smanjivala, dostižući najnižu vrijednost između 50. i 60. godine života. Prema nekim studijama njihova razina ponovno raste u dobi od 70 godina, što je u skladu s fazom ubrzanog gubitka kosti.

Biopsija kosti rabi se u procjeni histomorfometrijskih parametara, kao i pokazatelja dinamike koštane pregradnje. Biopsijom kosti možemo otkriti i neke manje česte uzroke osteoporoze kao što su zloćudna bolest, osteogenezis imperfekta i mastocitoza.

Liječenje

Primjeren unos kalcija (1000–1500 mg/dan) i vitamina D (400–800 IU) osnovni je preduvjet uspješnog liječenja osteoporoze. Kao što je spomenuto hipogonadizam je vodeći uzrok osteoporoze u muškaraca, odgovoran za 20% osteoporotičnih prijeloma kralježaka i 50% prijeloma kuka. Starenjem dolazi do pada razine testosterona, uz porast SHBG, što dodatno smanjuje razinu slobodnih androgena u serumu. Gubitak kosti rezultat je manjka ne samo androgena već i estrogena, koji nastaju lokalno aromatizacijom iz androgena. Dugotrajna primjena testosterona u hipogonadnih muškaraca povećava koštanu masu u lumbalnoj kralježnici za 25%,[41] uz najveći učinak u prvih nekoliko godina liječenja. Osim porasta koncentracije testosterona, dolazi do smanjenja razine biljega koštane pregradnje, povećanja koncentracije estradiola i vitamina D u serumu, kao i povećanja mišićne mase i smanjenja količine masnog tkiva. I u eugonadalnih muškaraca primjena testosterona dovela je do porasta koštane mase u kralježnici, no bez učinaka u području vrata bedrene kosti.[42] Još nema podataka o učinku testosterona na smanjenje broja osteoporotičnih prijeloma. Budući da primjena testosterona može dovesti do progresije bolesti u muškaraca s benignom hiperplazijom ili neoplazmom prostate, potrebni su redoviti urološki pregledi. Testosteron se obično primjenjuje u obliku kožnih priljepaka, gela ili intramuskularnih injekcija.

Bisfosfonati su snažni inhibitori koštane razgradnje. Dosadašnja istraživanja pokazala su smanjenje broja vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u žena liječenih alendronatom i risedronatom, dok o rezultatima njihove upotrebe u muškaraca još nema dovoljno iskustva. Dvije novije kliničke studije pokazale su porast BMD-a od 7 do 10% u lumbalnoj kralježnici i 2–5% u vratu bedrene kosti, u muškaraca liječenih alendronatom tijekom dvije godine,[43,44] uz značajno manju incidenciju vertebralnih prijeloma u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovi rezultati podjednaki su onima dobivenim u liječenju postmenopauzalnih žena. Studije s risedronatom pokazale su porast koštane mase i smanjenje učestalosti prijeloma kralježaka u osteoporozi muškaraca uzrokovanoj kortikosteroidima.[45]

Iako antiresorptivni lijekovi uspješno povećavaju koštanu masu, u novije se vrijeme pojavljuju lijekovi s anaboličkim učinkom na kost, od kojih se u budućnosti puno očekuje. Kontrolirana, randomizirana, dvostruko slijepa studija pokazala je porast BMD-a od 13,5% u lumbalnoj kralježnici i 3% u vratu bedrene kosti u muškaraca liječenih 18 mjeseci paratiroidnim hormonom primijenjenim intermitentno, u niskoj dozi,[46] uz značajno smanjenje učestalosti vertebralnih prijeloma.[47] Histomorfometrijska analiza pokazala je ne samo povećanje mineralizacije kosti već i popravak poremećaja na razini mikroarhitekture trabekula, što je jedna od osnovnih značajki osteoporoze.

Zaključak

Važnost problema osteoporoze u muškaraca uvelike je podcijenjena zbog znatno veće učestalosti ove bolesti u žena. Još ne postoje smjernice koje bi precizno definirale algoritme postupanja i liječenja muškaraca s osteoporozom. S obzirom na mali broj postojećih studija, nužna su nova istraživanja koja će procijeniti učinak pojedinih lijekova na smanjenje učestalosti osteoporotičnih prijeloma u muškaraca.

LITERATURA

1. *Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N.* Perspective: the diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137–41.
2. *Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr i sur.* Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761–8.
3. *Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Conor MK, O'Fallon WM, Riggs BL.* Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res 1998;13:1915–23.
4. *Ross PD, Lombardi A, Freedholm D.* The assessment of bone mass in men. U: Orwoll ES, ur. Osteoporosis in men. San Diego: Academic Press; 1999, str. 505–525.
5. *Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E.* Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five year follow up study in elderly people. J Bone Miner Res 1997;12:1075–82.
6. *De Laet CEDH, van Hout BA, Burger H, Weel AEAM, Hofman A, Pols HAP.* Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. J Bone Miner Res 1998;13:1587–93.
7. *Aaron JE, Makins NB, Sagreiy K.* The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. Clin Orthop 1987;215:260–71.
8. *Cooper C, Campion G, Melton LJ.* Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. Osteoporosis International 1992;2:285–9.
9. *Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Johnson B, Kanis JA.* Lifetime risk of hip fractures is underestimated. Osteoporosis Int 1998;8:599–603.

10. *De Laet C, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HAP.* Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. BMJ 1997;314:221–5.
11. *Copper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III Lj.* Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. J Bone Miner Res 1992;7:221–7.
12. *O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J i sur.* The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010–8.
13. *Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton III LJ.* Age related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcome. Osteoporosis International 1995;5:419–26.
14. *Eisman JA.* Genetics of osteoporosis. Endocr Rev 1999;20:788–804.
15. *Kannus P, Palvanen M, Kaprio J, Parkkari J, Koskenvuo M.* Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people: prospective 25-year follow-up of a nationwide cohort of elderly Finnish twins. BMJ 1999; 319:1334–7.
16. *Ferrari S, Manen D, Bonjour JP, Slosman D, Rizzoli R.* Bone mineral mass and calcium and phopshate metabolism in young men: relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2043–8.
17. *Peris P, Alvarez L, Oriola J i sur.* Collagen type 1 alpha 1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men. Rheumatology 2000;39:1222–5.
18. *Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D i sur.* Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2286–90.
19. *Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L.* Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. Clin Endocrinol 1998;49:803–9.
20. *Zmuda MJ, Cauley JA, Kuller LH i sur.* Androgen receptor CAG repeat length is associated with increased hip bone loss and vertebral fracture risk among older men. J Bone Miner Res 2000;15(Suppl 1):491.
21. *Scane AC, Francis RM.* Risk factors for osteoporosis in men. Clinical Endocrinology. 1993;38:15–6.
22. *Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A.* Osteopenia in men with a history of delayed puberty. N Engl J Med 1992; 326:600–4.
23. *Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE i sur.* Identification of androgenreceptors in normal human osteoblast-like cells. Proceedings of the National Academy of Sciences 1989;86:854–7.
24. *Anderson FH, Francis RM, Selby PL, Copper C.* Sex hormones and osteoporosis in men. Calcified Tissue International 1998;62:185–8.
25. *Turner RT, Wakley GK, Hannon KS.* Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. J Orthop Res 1990;8:612–7.
26. *Orwoll ES.* Androgens. U: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GR. Principles of bone biology. 1996, Academic Press, San Diego.
27. *Bellido T, Jilka RJ, Boyce BF i sur.* Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis and bone mass by androgens: the role of the androgen receptor. J Clin Invest 1989;95:2886–95.
28. *Gori F, Haufbauer LC, Conover CA i sur.* Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. Endocrinology 140:5579–86.
29. *Francis RM, Peacock M, Aaron JE i sur.* Osteoporosis in hypogonadal men: Role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. Bone 1986;7:261–8.
30. *Wei JT, Groww M, Jaffe CA i sur.* Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant bone loss of bone density. Urology 1999; 54:607–11.
31. *Daniell HW.* Osteoporosis after orchyectomy for prostate cancer. Journal of Urology 1997;157:439–44.
32. *Slemenda C, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC.* Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogen and negative associations with androgens. Journal of Clinical Investigation 1997;100:1755–9.
33. *Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA.* Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:3626–35.
34. *Smith EP, Boyd J, Frank GR i sur.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gen in a man. New England Journal of Medicine 1994;331:1056–61.
35. *Carani C, Qin K, Simoni M i sur.* Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. New England Journal of Medicine 1997;337:91–5.
36. *Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kampe O, Lindh E, Karlsson FA.* Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. Journal of Internal Medicine 1992; 232:59–64.
37. *Reed BY, Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CYC.* Serum IGF-1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 1995;10:1218–24.
38. *Kelepouris N, Harper KD, Gannon F i sur.* Severe osteoporosis in men. Annals of Internal Medicine 1995;123:452–60.
39. *Kanis JA, Gluer CC.* An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporosis Int 2000;11:192–202.
40. *Wüster C, Hadji P.* Use of Quantitative Ultrasound Densitometry (QUS) in Male Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2001;69:225–8.
41. *Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E.* Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2386–90.
42. *Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Watell HJ.* Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. J Bone Miner res 1997;12:472–8.
43. *Orwoll E. Ettinger M, Weiss S i sur.* Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604–10.
44. *Ringe JD, Faber H, Dorst A.* Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5252–5.
45. *Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA.* Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2001;69:242–7.
46. *Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP.* Therapy of idiopathic osteoporosis in men with parathyroid hormone: effects on bone mineral density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3069–76.
47. *Neer RM, Arnaud C, Zanchetta JR i sur.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Eng J Med 2001;344:1434–41.

DUŠIKOV OKSID – VAŽNA SIGNALNA MOLEKULA U NORMALNOJ I PATOLOŠKOJ TRUDNOĆI

NITRIC OXIDE – AN IMPORTANT SIGNALLING MOLECULE IN NORMAL AND PATHOLOGICAL PREGNANCY

GORANKA HUDIČEK-MARTINČIĆ, MARIJA KUŠAN-JUKIĆ, AIDA SALIHAGIĆ-KADIĆ*

Deskriptori: Dušikov oksid – fiziologija, metabolizam; Trudnoća – metabolizam; Trudnoća, komplikacije – metabolizam; Dušikov oksid sintetaza – metabolizam

Sažetak. Brojna istraživanja upućuju na različite uloge dušikova oksida (NO) u važnim procesima kardiovaskularnog, živčanog, probavnog, urogenitalnog te imunosnog sustava. U ovom preglednom radu prikazani su rezultati istraživanja provedenih na životinjskim modelima odnosno rezultati kliničkih istraživanja o djelovanju NO-a i njegovih metabolita tijekom trudnoće i porođaja. Za vrijeme trudnoće NO je jedan od važnih čimbenika u relaksaciji mišića maternice te sudjeluje i u kontroli protoka krvi kroz maternicu i posteljicu. Promjene u stvaranju NO-a na kraju trudnoće također bi mogle biti važne u otpočinjanju porođaja i sazrijevanju vrata maternice. Naši preliminarni rezultati, kao i rezultati drugih istraživača, upućuju na to da je stvaranje NO-a u posteljici povećano u nekim patološkim stanjima, kao što su zastoj u rastu fetusa, preeklampsija, prijevremeni porođaj. U ovom radu također su prikazani terapijski učinci donora NO-a ili inhibitora sinteze NO-a u patološkim trudnoćama.

Descriptors: Nitric oxide – physiology, metabolism; Pregnancy – metabolism; Pregnancy, complications – metabolism; Nitric-oxide synthetase – metabolism

Summary. The numerous studies on the multifunctional nature of the nitric oxide (NO) have suggested the wide variety of functions mediated by this molecule in vital processes in cardiovascular, nervous, gastrointestinal, urogenital system and during immunological reactions. In this review we present the results of experiments carried out on animal models, as well as the results of clinical studies considering the role of NO and its metabolites during pregnancy and delivery. During pregnancy NO is one of the most important relaxing factors of myometrium, and also no less important in the control of blood flow in uterus and placenta. Changes in NO production at the end of pregnancy could be important for the beginning of delivery and cervical maturation. Also it seems, and our preliminary results as well as results of other investigators suggest, that higher levels of NO are produced during some pathological conditions in pregnant women, e.g. IUGR, preeclampsia, preterm delivery. The implications of NO donors or inhibitors of NO synthesis used in therapy of previously mentioned conditions will be also discussed.

Liječ Vjesn 2004;126:80–85

Prošlo je nešto više od 10 godina od kada je tvar, poznata kao endotelni čimbenik relaksacije (prema *engl.* endothelium derived relaxing factor, EDRF) identificirana kao jednostavna molekula anorganskog plina – dušikova monoksida (NO). Prvi je put otkriveno da jedan plin može biti signalna molekula u organizmu.[1] Prije tog otkrića NO je smatran tek popratnim spojem nastalim pri izgaranju dušika, onečišćivačem atmosfere, sastavnim dijelom smoga, kiselih kiša i ozonskih rupa. A prijenosom signala s pomoću plina koji stvara jedna stanica, i pritom se regulira funkcija drugih stanica otvorena su potpuno nova područja u proučavanju prijenosa signala u biološkim sustavima.[2] Nobelovu nagradu za medicinu dobila su 1998. godine tri znanstvenika, R. Furchgott, F. Murad i L. Ignarro, upravo zbog otkrića djelovanja NO-a kao signalne molekule u kardiovaskularnom sustavu.[3,4] Istraživanja različitih učinaka NO-a u organizmu od tada su vrlo intenzivna. Pokazano je da NO ima ključnu ulogu u brojnim fiziološkim, ali i patološkim procesima. Kontinuirano stvaranje NO-a u endotelnim stanicama krvnih žila dovodi do relaksacije glatkih mišićnih stanica stijenke krvnih žila i vazodilatacije te se NO smatra jednim od najvažnijih regulatora tonusa krvnih žila.[5] Također je pokazano da NO inhibira agregaciju trombocita te i na taj način sudjeluje u regulaciji protoka krvi.[6] Zatim, dušikov monoksid je važan neurotransmiter u perifernom živčanom sustavu. Nalazimo ga u živcima gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava gdje sudjeluje u regulaciji motiliteta, a jedan je i od glavnih medijatora penilne erekcije. U središnjem živčanom sustavu NO također ima ulogu neurotransmitera te sudjeluje u procesima pamćenja i regulacije boli.[2] Aktivacija imunosnog sustava, posebno makrofaga, za posljedicu ima stvaranje velikih količina NO-a, nužnog za obranu organizma od različitih patogenih uzročnika. Međutim, neki istraživači smatraju da pretjerana stimulacija imunosnog sustava i stvaranje velikih količina NO-a mogu biti uzrokom teških oksidativnih oštećenja organizma, hipotenzije i šoka.[7] Također potrebno je istaknuti središnju ulogu dušikova oksida u septičkom šoku, a ne treba zaboraviti ni ulogu NO-a odnosno njegovih metabolita kao slobodnih radikala.[8,9]

U trudnoći je NO važan za inhibiciju kontraktilnosti mišića maternice, regulaciju protoka posteljice, kao i protoka krvi fetusa. Sve se više istražuje njegova uloga u pojedinim razdobljima trudnoće te se zbivanja u različitim patološkim stanjima u trudnoći povezuju uz poremećaje stvaranja NO-a. Ovaj rad pregled je novijih spoznaja o ulozi NO-a tijekom normalne i patološke trudnoće, uz osvrt na mogućnosti primjene tih spoznaja u terapiji pojedinih patoloških stanja u trudnoći.[2]

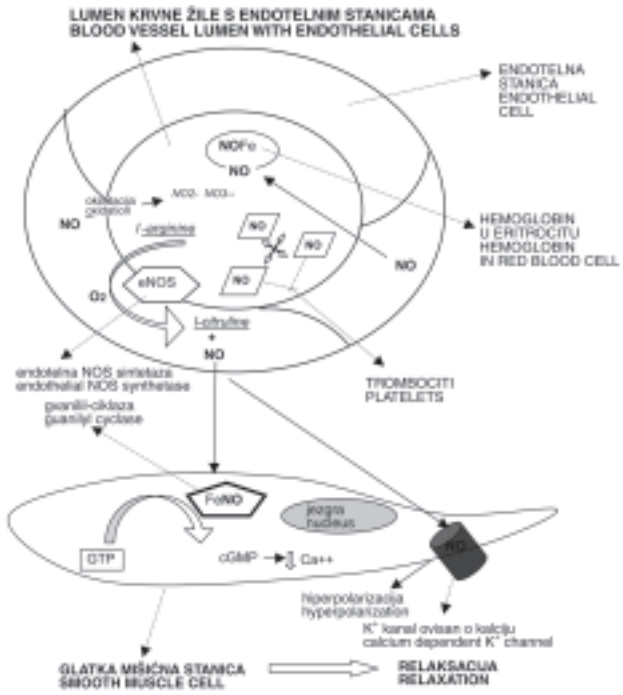
Biokemijske karakteristike, put nastanka i učinci NO-a

Dušikov monoksid nestabilan je plin bez boje i mirisa. Slobodan je radikal (ima jedan nesparen elektron) te vrlo brzo reagira s drugim slobodnim radikalima. U biološkom tkivu njegovo poluvrijeme života iznosi oko 5 sekunda, do maksimalno 30 sekunda. Djelovanje NO-a očituje se u stanici u kojoj

* **Poliklinika Sunce, Zagreb** (Goranka Hudiček-Martinčić, dr. med.), **Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet, Hrvatski institut za istraživanje mozga** (Marija Kušan-Jukić, dr. med.; Aida Salihagić-Kadić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kušan-Jukić, Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet, Šalata 3, 10000 Zagreb

Primljeno 17. srpnja 2002., prihvaćeno 12. veljače 2004.



Slika 1. *Biokemijski mehanizam nastanka dušikova oksida u endotelnoj stanici i njegovo djelovanje na glatku mišićnu stanicu stijenke krvne žile (NOFe – vezanje dušikova oksida u ciljnoj molekuli, hemoglobinu odnosno gvanilil-ciklazi za atom željeza; GTP – gvanozin tri fosfat; cGMP – ciklički gvanozin monofosfat)*

Figure 1. *Biochemical mechanism of NO synthesis in endothelial cell and action on the smooth muscle cell of the vessel (NOFe – binding of NO to the ferric atom in the target molecules, haemoglobine or guanilyl-cyclase; GTP – guanosine triphosphate; cGMP – cyclic guanosine monophosphate)*

nastaje, kao i u susjednim stanicama jer je izrazito lipofilan te brzo difundira kroz staničnu membranu.[5]

Glavno mjesto kontinuirane sinteze NO-a je endotelna stanica krvnih žila – arterija i arteriola (slika 1). Čini se da ne postoji bazalna produkcija NO-a u venama.[10] Glavni fiziološki poticaj za sintezu NO-a u endotelnim stanicama jesu sile smicanja (prema *engl.* shear stress) koje nastaju zbog protoka krvi. Sintetiziraju ga još trombociti i aktivirani makrofazi.[11] Endogeni NO nastaje oksidacijom aminokiseline L-arginina u L-citrulin. Enzim koji katalizira pretvorbu L-arginina u L-citrulin je NO sintetaza (NOS) koja u organizmu postoji u tri izoforme. Dvije izoforme su tzv. konstitutivne NOS ili cNOS:

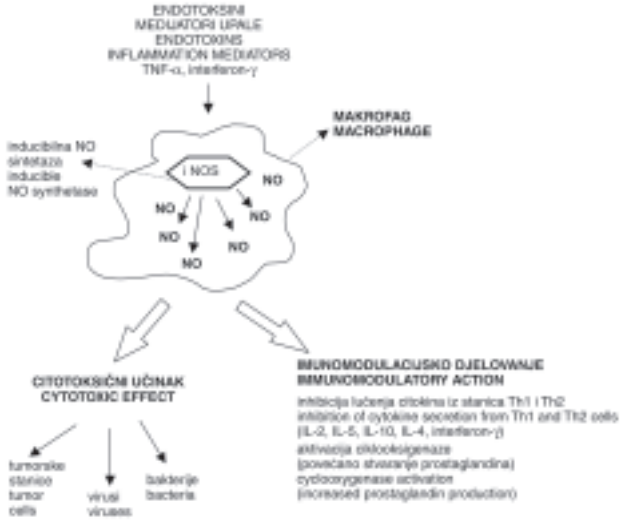
1. *endotelna NOS ili eNOS* (prije poznata kao tip III NOS, NOS-3) primarno je smještena na membrani endotelnih stanica krvnih žila te u trombocitima i nekim živčanim stanicama mozga. Gen za sintezu tog enzima nalazi se na 7. kromosomu.[11,12]
2. *neuronalna NOS ili nNOS* (prije poznata kao tip I NOS, NOS-1, bNOS) primarno je smještena u citosolu živčanih stanica središnjeg i perifernoga živčanog sustava. Gen za sintezu nNOS nalazi se na 12. kromosomu. Prisutna je i u citosolu epitelnih stanica bronha i traheje, kao i u skeletnom mišiću.[12]

Navedene sintetaze normalno su prisutne u stanicama i proizvode NO kontinuirano u malim količinama (nmol). Njihova aktivnost ovisi samo o promjeni koncentracije Ca^{++}. Povećanje unutarstanične koncentracije Ca^{++}, kao odgovor na stimulaciju određenim agonistima (na primjer, acetilkolinom, bradikininom, endotelinom 1), odnosno djelovanje sila smicanja protoka krvi, trenutno potiču stvaranje NO-a.

Treća izoforma enzima je *inducibilna NOS ili iNOS* (prije poznata kao tip II NOS, NOS-2, macNOS, hepNOS), a njezina je aktivnost neovisna o promjenama unutarstanične koncentracije Ca^{++}. Stanice koje sintetiziraju iNOS su makrofazi i leukociti, aktivirani vanjskim čimbenicima, kao što su endotoksini bakterija, medijatori upale i različiti citokini (slika 2). Gen za sintezu tog enzima nalazi se na 17. kromosomu, a dokazano je da navedeni vanjski čimbenici potiču njegovu ekspresiju. Tako induciran enzim u citosolu stanica proizvodi velike količine NO-a (μmol) koje mogu djelovati citotoksično, primjerice, na bakterije, viruse, stanice tumora. Treba istaknuti da i konstitutivne NOS mogu pojačano djelovati u određenim stanjima, kao što je dugotrajno vježbanje ili trudnoća.[11]

U ciljnoj stanici mjesto vezanja NO-a je Fe^{++} u hem-skupini enzima, gvanilil-ciklaze, koji se nalazi u citosolu stanica. Vezanjem NO-a na Fe^{++} dolazi do aktivacije tog enzima i stvaranja 50–200 puta većih količina cikličkoga gvanozin-monofosfata (cGMP). Ciklički GMP je drugi glasnik u stanici koji potiče kaskadu biokemijskih reakcija čiji je krajnji rezultat smanjenje ulaska iona kalcija u stanicu. Tako, na primjer, na staničnoj se razini zbiva relaksacija glatke mišićne stanice krvnih žila te vazodilatacija[13] (slika 1).

Koncentracija NO u krvi posljedica je ravnoteže između stvaranja NO-a s pomoću NO sintetaza i vezanja NO-a na hemoglobin i tiole u procesu nitrozacije te pretvorbe u nitrite (NO_2^-) i nitrate (NO_3^{--}) (slika 1). Difuzijom u lumen krvne žile NO se brzo veže na Fe^{++} u oksihemoglobinu i biva oksidiran dajući nitrate (koji se odstranjuju iz organizma urinom, s vremenom poluživota od 5 do 8 sati) i methemoglobin.[2] Neki autori osporavaju važnost te reakcije *in vivo*, iako ne uspijevaju objasniti podrijetlo nitrata u plazmi sisavaca.[14,15] Važno je naglasiti da NO ima 200 000 puta veći afinitet za hemoglobin od afiniteta O_2. U vodenoj otopini (na primjer, krvnoj plazmi) u aerobnim uvjetima NO brzo oksidira stvarajući nitrite i nitrate. To su stabilni metaboliti NO-a u plazmi, tkivima i urinu te se određivanjem njihove koncentracije može posredno zaključivati o intenzitetu endogene sinteze NO-a u *in vivo* te u *in vitro* eksperimentalnim sustavima.[16] Međutim, upotreba koncentracije nitrata u urinu, za procjenu sinteze NO-a *in vivo*,



Slika 2. *Najvažniji čimbenici koji potiču sintezu dušikova oksida u makrofagu te njegov citotoksični učinak i imunomodulacijsko djelovanje (TNFα – čimbenik tumorske nekroze α; Th-1 – pomagački limfociti Th-1 odgovora; Th-2 – pomagački limfocit Th-2 odgovora; IL – interleukin)*

Figure 2. *Stimulating factors of the nitric oxide synthesis in macrophage, its cytotoxic effect and immunomodulatory action (TNFα – tumour necrosis factor α; Th-1 – helper lymphocytes Th-1; Th-2 – helper lymphocytes; IL – interleukine)*

nije sasvim pouzdana budući da koncentracija nitrata u urinu ovisi o inhalaciji NO-a iz zraka i prehrani bogatoj nitritima (povrće, meso).[17]

Aktivnost NO-a je određena, kao što smo već rekli, ravnotežom između njegove sinteze i razgradnje. U sisavaca su pokazane značajne razlike između homeostatske i toksične funkcije NO-a, odnosno uvjeta u kojima se NO stvara u malim i velikim količinama. Općenito, može se reći da u fiziološkim i patofiziološkim uvjetima NO ima zaštitnu ulogu u organizmu, premda u određenim okolnostima stvaranje NO-a može biti i štetno.[7,18]

NO i trudnoća

U regulaciji kontraktilnosti mišića maternice za vrijeme trudnoće i poroda važnu ulogu imaju fiziološki mehanizmi – neuralni, hormonalni, mehanički i metabolički. U ženki se tijekom trudnoće maternica, zahvaljujući između ostalog i NO-u, u cijelosti relaksira.[19] Nadalje, poznato je da krvne žile maternice stvaraju znatno više vazodilatacijskih tvari, prostaciklina i NO-a, kao odgovor na brojne antagoniste (na primjer, angiotenzin II). Posljedica je vazodilatacije manji otpor te povećan protok krvi kroz krvne žile, što zadovoljava potrebe fetusa u razvoju.[20] Koncentracija nitrata i nitrita u serumu majke, izmjerena u normalnoj trudnoći, značajno je viša nego u žena koje nisu trudne.[21] Budući da NO sudjeluje u regulaciji kontraktilnosti glatkih mišićnih stanica krvnih žila, kao i kontraktilnosti maternice, njegova uloga u normalnoj, a posebno u patološkoj trudnoći, u posljednje se vrijeme intenzivno istražuje.

Uloga NO-a u ranoj trudnoći (prvom tromjesečju)

Prema novijim spoznajama, NO ima važnu ulogu u implantaciji jajašca i ranom embrionalnom razvoju.[22] U eksperimentalnih životinja primjena donora NO-a u velikim koncentracijama inhibira razvoj embrija *in vitro* i implantaciju *in vivo*.[23] Rezultati tih i sličnih istraživanja upućuju na to da je za uspješnu implantaciju oplođenog jajašca jedan od ključnih preduvjeta optimalna koncentracija NO-a u tkivu endometrija.[23,24] Također je na animalnim modelima pokazana značajno veća ekspresija iNOS i eNOS u području embrionalnog pola nakon implantacije, što upućuje na važnost uloge NO u vazoregulaciji, ali i u lokalnoj imunosupresiji. Pojačana ekspresija iNOS u periimplantacijskom razdoblju ima za posljedicu povećano stvaranje NO-a, koji zbog svog vazodilatacijskog djelovanja i poticajnog djelovanja na angiogenezu, stimulira blastocistu da se ugnijezdi u endometrij.[25]

Čini se da od stanica ključnu ulogu u implantaciji imaju uterini leukociti – NK-stanice, makrofazi i mastociti koji se nakupljaju i diferenciraju na mjestu implantacije. Te stanice imaju pojačanu ekspresiju iNOS te izlučuju citolitičke molekule, poput perforina i granizima, za vrijeme svoje diferencijacije *in situ*.[26,27] Ekspresija iNOS u navedenim stanicama ovisi o stupnju diferencijacije i aktiviranosti imunosnih stanica, odnosno ovisna je o razdoblju trudnoće. U istraživanjima na eksperimentalnim životinjama pokazano je da su uterine NK-stanice pretežno smještene perivaskularno, uglavnom su aktivirane i glavni su izvor interferona γ, a on je jedan od izravnih regulatora ekspresije iNOS.[27] Također je dokazano da NK-stanice imaju posebno važnu ulogu tijekom trudnoće u prilagođavanju uterinog žilja i održavanju decidue. Stvaranje NO-a i tumor nekrotizirajući čimbenik α (prema *engl*. tumour necrosis factor-α, TNF-α) spregnuto je s diferencijacijom NK-stanica koja može biti modulirana progesteronom.[27] Decidualni makrofazi također stvaraju NO, ovisno o koncentraciji interleukina 1 (IL-1) i TNF-α, a posebice o interferonu γ. U pokusima provedenim na animalnim modelima, u kojima su navedeni čimbenici inhibirani monoklonskim protutijelima, zabilježena je povećana učestalost ranih spontanih pobačaja.[28] Također, rezultati različitih istraživača sve više upućuju na povezanost imunosnih mehanizama i mehanizama koji su odgovorni za prilagođavanje uterinog žilja potrebama fetusa.

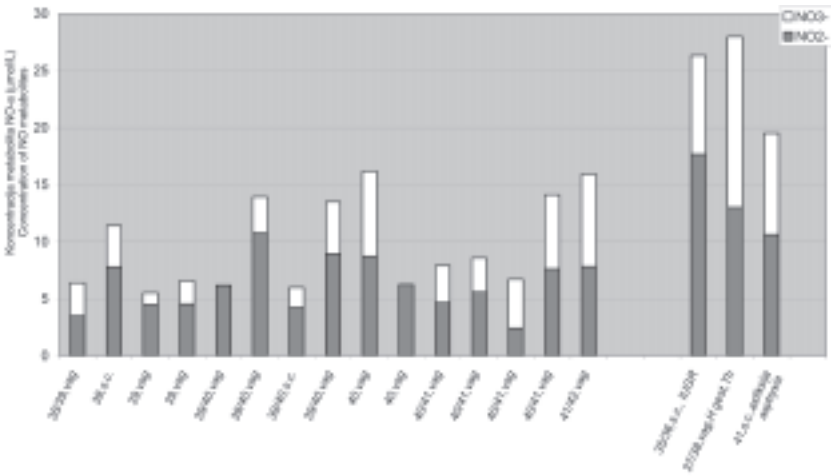
Budući da je pokazano da ekspresija iNOS ovisi i o mjesečnom spolnom ciklusu žene, može se zaključiti da spolni hormoni sudjeluju u lokalnoj regulaciji stvaranja NO-a i za vrijeme trudnoće. Čini se da estradiol nema učinka na makrofage i njihovo stvaranje NO-a dok progesteron inhibira sintezu NO-a i TNF-α u makrofazima. Estradiol potiče u mastocitima sintezu NO-a i TNF-α.[29] Da bi nam bila jasna daljnja djelovanja pojedinih hormona na NO sintetaze u različitim razdobljima trudnoće, važno je dobro poznavati smještaj pojedinih izoforma enzima NO sintetaze u maternici.

Iz uzoraka tkiva vrata maternice, dobivenih za vrijeme ranog namjernog prekida trudnoće dokazana je aktivnost NOS u stijenci krvnih žila, u glatkim mišićnim stanicama vrata maternice te u stanicama pojedinačno razbacanim u vezivnom tkivu.[30] Donori NO-a, primijenjeni u istraživanjima, uzrokovali su inhibiciju spontane kontraktilne aktivnosti vrata maternice što upućuje na određenu ulogu NO-a u kontroli funkcije vrata maternice u ranom razdoblju trudnoće.[31]

NO sintetaza je aktivna i tijekom razdoblja rasta ljudske posteljice. Budući da je primordijalna posteljica avaskularna, pokazano je da su NOS u tim ranim danima trudnoće smještene na stanicama trofoblasta.[32] U homogenatima ljudskih posteljica dokazana je aktivnost i Ca^{++}-ovisne (90–95%) i Ca^{++}-neovisne (5–10%) NOS. Dodatkom glavnog kofaktora enzima NOS, tetrahidrobiopterina (BH4), povećava se u ljudskoj posteljici stvaranje NO-a čak 2–2,5 puta. Kukor i sur. prvi su pokazali da se u ranoj trudnoći Ca^{++}-ovisna NOS može potaknuti na pojačano stvaranje NO-a egzogeno primijenjenim BH4.[33] Inducibilna NOS prisutna je na epitelnim stanicama žlijezda endometrija žena u bilo kojem razdoblju menstruacijskog ciklusa, ali ne i na stanicama strome.[34] U ranoj trudnoći nalazi se u decidui, korionskim resicama i u decidualno promijenjenim stromalnim stanicama.[34] Ekspresija iNOS osobito je izražena na stanicama citotrofoblasta i sinciciotrofoblasta.[34] Budući da se u posteljici tijekom prvog tromjesečja trudnoće nalaze velike količine mRNA iNOS, možemo pretpostaviti je da je NO vrlo važan u održavanju trudnoće. U kasnijim tjednima trudnoće (16.–18. tjedna) mRNA iNOS dokazana je pretežno u sinciciotrofoblastu i glatkim mišićnim stanicama arterija ljudske posteljice.[35] Endotelna NOS je dokazana u endotelnim stanicama svih krvnih žila miometrija i endometrija te na epitelnim stanicama žlijezda endometrija, što upućuje na važnu ulogu NO-a u lokalnoj kontroli protoka krvi u stijenci uterusa, ali i u kontroli funkcije endometrija.[36] Stanice strome endometrija ne posjeduju endotelnu NOS, kao ni inducibilnu NOS, premda su obje izoforme enzima prisutne u ljudskoj placenti.[35] U prvom se tromjesečju eNOS nalazi u citotrofoblastu i sinciciotrofoblastu, dok posteljica u terminu poroda gubi eNOS iz citotrofoblasta, ali ne i iz sinciciotrofoblasta.[37]

Budući da je eNOS smještena u stanicama trofoblasta u neposrednoj blizini sinteze humanoga korionskog gonadotropina (HCG-a) te je djelovanje čimbenika koji inače povećavaju stvaranje NO-a praćeno i trenutnim izlučivanjem HCG-a, smatra se da NO igra važnu ulogu u moduliranju endokrine funkcije posteljice.[37]

Kao što je već ranije navedeno, rezultati istraživanja su pokazali da ovisno o hormonima, ekspresija sintetaza NO-a može biti potaknuta ili inhibirana. Ekspresiju iNOS potiče estrogen, a ekspresija se još više pojačava progesteronom.[25] Progesteron je potreban i za održavanje povećane ekspresije iNOS u



Slika 3. *Preliminarni rezultati mjerenja koncentracija metabolita NO-a (NO_2 i NO_3) u nadtalogu homogenata posteljica žena nakon normalne trudnoće i vaginalno vođenog porođaja (vag.) odnosno porođaja carskim rezom (s.c.) te tri rodilje s patološkim trudnoćama (IUGR, gestoza i asfiksija novorođenčeta). Brojevi u histogramu označavaju tjedne gestacije*

Figure 3. *Preliminary results of NO metabolites concentrations (NO_2 and NO_3) measured in supranatants of homogenized placentas of women with normal pregnancy and vaginal delivery and/or section and three women with pathological pregnancies (IUGR, gestosis, newborn asphyxia). Numbers in histogram denote weeks of gestation*

trudnoći eksperimentalnih životinja, dok je primjena estrogena u skotnih životinja uzrokovala inhibiciju ekspresije iNOS i stvaranja NO-a. Stoga, pretpostavlja se da estradiol posredno, djelovanjem na ekspresiju iNOS i stvaranje NO-a, sudjeluje u kontroli kontraktilnosti mišića maternice tijekom rane, ali i kasne trudnoće te u vrijeme porođaja.[38]

NO u kasnoj trudnoći i porođaju

Signali i mehanizmi, odgovorni za kontrolu kontraktilnosti maternice, još su slabo poznati. Iako tvari kao što su oksitocin, prostaglandini i kateholamini mogu značajno promijeniti kontraktilnost miometrija kad se primjene egzogeno, uloga endogenih čimbenika u započinjanju porođajnih kontrakcija kod donošenih trudnoća ili pak u tijeku prijevremenog porođaja još uvijek je nejasna. Postoji mogućnost da uterine kontrakcije ne nastupaju kao posljedica pojave prokontraktilnih tvari, već kao odgovor na nestanak relaksirajućih čimbenika. Jedan od važnijih relaksirajućih čimbenika mogao bi biti NO, premda su mehanizmi njegova djelovanja u kasnijim razdobljima trudnoće i porođaju, različito u literaturi opisani, a nerijetko i sasvim oprečni.[39] Inhibicija sinteze NO-a tijekom drugog tromjesečja do razdoblja kasne trudnoće u eksperimentalnih životinja uzrokuje značajno povišenje krvnog tlaka i proteinuriju, uz smanjen protok krvi u bubrezima, srcu, plućima i jetri. Rezultati tih pokusa pokazuju da NO ima važnu ulogu u promjenama sistemske hemodinamike, ali i regionalnog protoka krvi u različitim organima tijekom kasnijeg razdoblja trudnoće.[40] U skotnih štakorica uterina iNOS ekspresija povećava se za vrijeme trudnoće i pada neposredno prije i za vrijeme porođaja; pokazana je ekspresija svih izoforma enzima NOS, i to u decidui, krvnim žilama, živcima i mišićnim stanicama, dok je cervikalna iNOS niska do termina porođaja, kada naglo raste.[41] Promjena u stvaranju mRNA iNOS na kraju trudnoće mogla bi biti važna u otpočinjaju porođaja i sazrijevanju vrata maternice.

Osnovno djelovanje NO-a za vrijeme kasne trudnoće je inhibicija kontraktilnosti maternice. Dokazano je povećano izlučivanje urinom nitrita i nitrata (metaboliti NO-a) u žena za vrijeme i rane i kasne trudnoće.[42] Glatke uterine mišićne stanice također stvaraju NO, ali još nam nije poznat mehanizam kojim bi NO djelovao relaksirajuće na mišiće gravidne maternice.[43]

Istraživači koji su dokazali povećanu ekspresiju cNOS enzima u trudnoći također smatraju da je NO važan u održavanju uterine mirnoće.[44,45] Štoviše, inhibicija sinteze NO-a produljuje trajanje porođaja, kao i razdoblja između trudova, a smanjuje i rastegljivost vrata maternice.[46] Za vrijeme trudnoće iNOS je smještena i u miocitima te se njezina ekspresija progresivno povećava prema terminu porođaja. Međutim, pri kraju trudnoće njezina se ekspresija smanjuje i gotovo je odsutna u trenutku početka porođaja. To upućuje na važnu ulogu iNOS odnosno NO-a u regulaciji kontraktilnosti mišića maternice za vrijeme trudnoće, što ima znatan utjecaj na sam tijek i ishod trudnoće. Čimbenici koji potiču enzim iNOS još se istražuju, no navode se određeni citokini (IL-1, TNF-α, čimbenik stimulacije granulocitno-monocitnih kolonija, transformirajući čimbenik rasta β), kao i hormoni jajnika.[19] U neprimata, početak porođaja karakteriziran je prevagom estrogena nad progesteronom. Iako u žena ne postoji promjena u koncentraciji tih hormona u plazmi, lokalni parakrini sustavi u uterinom tkivu i fetalnim ovojima uzrokuju porast omjera estrogena i progesterona na početku porođaja. Dominacija estrogena u tom trenutku aktivira brojne putove koji vode započinjanju porođaja, uključujući stimulaciju lučenja oksitocina i porast broja receptora za oksitocin te sintezu prostaglandina.[47] Kao mogući uzrok smanjene ekspresije iNOS u trenutku početka porođaja navodi se pad koncentracije progesteronskih receptora neposredno prije porođaja, što dovodi do smanjenog stvaranja citokina pod utjecajem progesterona i posljedičnog pada ekspresije iNOS. Ipak, u literaturi se navode i podaci koji ne podupiru pretpostavku o ulozi NO-a u započinjanju porođaja.[47] Nadalje, u eksperimentalnih životinja nađen je pad broja endometrijskih makrofaga, najmanje jedan dan prije početka porođaja, što govori da bi te imunosne stanice, koje također sudjeluju u stvaranju NO-a, mogle pridonijeti početku porođaja.[48]

I na kraju ovog dijela o djelovanju NO-a u trudnoći i porođaju svakako treba napomenuti da rezultati istraživanja provedenih na animalnim modelima daju tek smjernice za istraživanja koja treba provesti na humanim tkivima. Zaista, vrlo oprezno na temelju rezultata eksperimenata provedenih na životinjama možemo zaključivati o djelovanju NO-a u izuzetno složenim stanjima kao što su i trudnoća i porođaj. Međutim, rezultati dosadašnjih istraživanja i na humanim tkivima upućuju na to da bi ovaj spoj mogao imati važnu ulogu tijekom trudnoće i porođaja. Provedena vlastita istraživanja su pokazala razmjerno rasap vrijednosti ukupne koncentracije metabolita NO-a (raspon vrijednosti od 5,99 do 16,17 μmol/L) u nadtalogu homogenata ročnih posteljica (slika 3). Navedena mjerenja izvršena su Griessovom reakcijom i dio su naših istraživanja vezanih uz ulogu NO kao važne signalne molekule u patološkoj trudnoći.

Patološka stanja u trudnoći i NO

Istraživanja na životinjama pokazala su da zbog poremećaja u trudnoći, nakupljeni makrofazi u decidui, potaknuti interferonom γ, pojačano stvaraju NO. Interferon γ izlučuju aktivirani pomagački limfociti tipa Th_1, što je posljedica suviše jake

imunosne reakcije na embrio. U takvih životinja zabilježeni su česti rani spontani pobačaji. Rezultati ovih istraživanja prvi put su pokazali da je povećana količina interferona γ u decidui štetna za preživljavanje embrija.[29]

Pretpostavlja se da dušikov oksid koji stvaraju miociti uterusa ima važnu ulogu u trudnoći, ali i pri porođaju jer nadzire kontraktilnost maternice, dok je NO koji stvaraju endotelne stanice krvnih žila važan u etiopatogenezi preeklampsije. Sistemski vazospazam koji se pojavljuje u preklampsiji najvjerojatniji je uzrok kliničkih manifestacija bolesti.[49,50] Poremećaji u stvaranju endotelnog NO-a krvnih žila kao snažne vazodilatacijske tvari mogao bi imati važnu ulogu u nastanku preeklampsije.[51] U prilog toj pretpostavci su istraživanja u kojima je dokazano da primjena inhibitora NO sintetaze, na primjer, N(omega)-nitro-L-arginin metil estera (L-NAME) na skotnim štakoricama dovodi do pojave stanja sličnog preeklampsiji.[52] U ovaca pak dolazi do povišenja doplerskog S/D omjera u pupčanoj arteriji, a agonist NOS, L-arginin, poništava učinak L-NAME, smanjuje povišeni krvni tlak, i s vremenom se fetalna masa povećava.[53] Morfološke promjene u posteljicama eksperimentalnih životinja, tretiranih s L-NAME, mogu se usporediti s promjenama u ljudskoj placenti kod preeklampsije (prisutna je vakuolizacija gigantskih stanica, degeneracija i smanjenje broja stanica, suženje interviloznih prostora i fetalnih krvnih žila, edem u stromi).[46] Navedeni rezultati istraživanja upućuju na mogućnost da je vazokonstrikcija, kao posljedica smanjenog stvaranja NO-a, jedan od mogućih uzroka preeklampsije.[51] Neki istraživači su pak pokazali da je ekspresija eNOS, dakle i stvaranje NO-a značajno povećano u fetoplacentarnoj cirkulaciji pacijentica s preeklampsijom sa zastojem ili bez zastoja fetalnog rasta (prema *engl.* intrauterine growth retardation, IUGR).[46] Moguće je da je povećano stvaranje NO-a prilagodba na povećani vaskularni otpor, slabu perfuziju i nastalu hipoksiju. S druge strane, smanjeno stvaranje NO-a u cirkulaciji može biti posljedica oštećenja ili disfunkcije endotela, smanjene raspoloživosti supstrata L-arginina ili povećane količine endogenih inhibitora enzima NO sintetaze.[46] Nadalje, u kulturi stanica trofoblasta posteljice, ekspresija iNOS u žena s preeklampsijom je snižena, dok je ekspresija eNOS povišena u odnosu na posteljice zdravih žena.[49]

U žena s prijetećim prijevremenim porođajem i prijevremenim prsnućem ovoja ukupna koncentracija nitrata i nitrita u vaginalnom sekretu značajno je veća nego u uzorku vaginalnog sekreta žena s donošenim trudnoćama. Valja pretpostaviti da bi se određivanjem koncentracije metabolita NO-a u vaginalnom sekretu mogao predvidjeti prijevremeni porođaj.[54]

U odnosu na normalne ročne posteljice, mRNA eNOS u posteljici trudnica s IUGR-om i dijabetesom, ali ne i s hipertenzijom, značajno je povišena.[37] Međutim, neki autori ne nalaze povećanu ukupnu ekspresiju NOS u posteljici žena s gestacijskim, odnosno negestacijskim dijabetesom.[55]

Rezultati naših preliminarnih istraživanja, u kojima smo određivali koncentraciju metabolita NO-a, nitrata i nitrita, u nadtalogu homogenata tkiva posteljica neposredno nakon porođaja, pokazuju povišenu koncentraciju metabolita NO-a u uzorcima tkiva posteljica žena s patološkom trudnoćom (IUGR, H-gestoza), u odnosu na zdrave trudnice (slika 3). Ovi su nalazi u skladu s rezultatima Rossmanitha i sur.[37] odnosno van Wijka i sur.[50]

Mogućnosti terapije donorima NO-a odnosno inhibitorima NOS

Pokazano je da je sazrijevanje vrata maternice, kao važan preduvjet za nastanak produktivnih trudova, značajno smanjeno u ženki eksperimentalnih životinja tretiranih donorima NO-a (Na-nitroprusidom i molsidominom), odnosno prostaglandinom E_2. U navedenom istraživanju primjena inhibitora NOS (L-NAME), kao i inhibitora sinteze prostaglandina (indometacina), značajno je povećala zrelost vrata maternice.[56] Također je pokazano da dušikov oksid i prostaglandini mogu neovisno kontrolirati omekšanje vrata maternice, djelujući paralelno i/ili sinergistički. Progesteron također ima važnu ulogu u omekšanju vrata maternice, no čini se da je način djelovanja progesterona znatno složeniji. Između ostalog, izgleda da je posredovan i NO-om.[56] U kliničkim istraživanjima vaginalna primjena donora NO-a, izosorbid dinitrata (ISMN), potiče omekšanje vrata maternice u žena s namjernim prekidom trudnoće. Premda je učinak na omekšanje vrata maternice ISMN (40 ili 80 mg) u odnosu na prostaglandin gemoprost (1 mg) jednak, ISMN je pokazao manje nuspojava (primjerice, ISMN ne uzrokuje bol u abdomenu ni kontrakcije miometrija), a učinak na smekšanje vrata maternice je jednak.[57] Također je pokazano da donori NO-a, primijenjeni lokalno, postižu visoke koncentracije na mjestu primjene, a niske koncentracije u serumu, tako da ne postoje uobičajene sistemske nuspojave lijekova te skupine, kao što su pad tlaka, tahikardija i glavobolja. Nepovoljna posljedica terapijske primjene ISMN-a pri izvođenju namjernog prekida trudnoće je relaksacija miometrija, što može uzrokovati povećani gubitak krvi. Istraživanja su, međutim, pokazala da nema značajnije razlike u gubitku krvi između žena tretiranih gemoprostom ili ISMN-om.[57] Donori NO-a u obliku gela, kao što je 2%-tni nitroprusidni gel, uzrokuju brzo i jako omekšanje vrata maternice, bez popratnih nuspojava, te ga neki autori preporučuju pri prekidu trudnoće u prvom tromjesečju.[58]

U brojnim radovima opisana je sposobnost egzogenog NO-a da potakne uterinu relaksaciju.[12,39,43] Relaksacija mišićja maternice od presudne je važnosti za održavanje trudnoće i sprječavanje prijevremenog porođaja. Donori NO-a izazivaju relaksaciju maternice i inhibiraju kontrakcije *in vivo*. Pokazano je da nitroglicerin relaksira maternicu i ubrzava ekstrakciju zaostale posteljice. U kontroliranoj studiji, primjenom nitroglicerina, u statistički značajnom broju žena uspio se zaustaviti prijevremeni porođaj i produljiti trudnoća.[19] Djelovanje još jednog donora NO-a, gliceriltrinitrata (GTN-a), u obliku flastera, ispitivano je u žena s prijetećim prijevremenim porođajem. Nije pokazana statistički značajna razlika u sprječavanju prijevremenog porođaja u žena tretiranih GTN-om u odnosu na žene tretirane ritodrinom. Srednje produljenje trudnoće također je bilo slično.[47] Neki su, pak, autori zabilježeli produljenje trudnoće pri primjeni GTN-a i do 34 dana (median 28 dana).[59] U 10 žena s prijetećim prijevremenim porođajem i 10 žena s blagom preeklampsijom u 30. tjednu gestacije, primjena gliceriltrinitrata značajno je snizila krvni tlak, i to statistički značajno više u skupini s preeklampsijom. Indeks pulzatilnosti arterije uterine i arterije umbilikalis značajno se snizio u obje skupine.[60] I rezultati istraživanja o djelovanju donora NO-a na placentaciju i rast djeteta, provedenih na ograničenom broju trudnoća s IUGR-a, ali bez kontrolnih skupina obećavaju.[61]

Premda rezultati provedenih istraživanja upućuju na važnost daljnjih kliničkih istraživanja primjene donora NO-a, odnosno inhibitora sinteze NO-a, nužno je naglasiti da bi kritička primjena raznih gore spomenutih lijekova s još uvijek neprovjerenim nuspojavama mogla biti opasna i pogubna u rizičnih trudnica.

LITERATURA

1. *Palmer RMJ.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987;327:524–6.
2. *Ariggard E.* Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet 1994; 343:1199–206.
3. *Furchort RF, Vanhoutte PM.* Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J. 1989;3:2007–18.

4. *Ignarro LJ, Wood KS, Fukuto JM.* Continuous basal formation of endothelium-derived relaxing factor and muscule-derived relaxing factor, both of with are nitric oxide. J cardiovasc Pharmacol 1991;17:S229–33.
5. *Cannon RO.* Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. Clin Chem 1998;44:1809–19.
6. *Knowles RG, Moncada S.* Nitric oxide synthesis in mammals. Biochem J 1994;298:249–58.
7. *Suzuki N, Sakamoto A, Ogawa R.* Effect of L-canavanine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, on myocardial dysfunction during septic shock. J Nippon Med Sch 2002;15:69, 13–18.
8. *Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ.* Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovascular Res 2003;60(1):49–57.
9. *Ganz P, Vita JA.* Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. Circulation 2003;108:2049–53.
10. *Kojda G, Patzner M, Hacker A, Noack E.* Nitric oxide inhibits vascular bioactivation of glyceryl trinitrate: a novel mechanism to explain preferential venodilation of organic nitrates. Mol Pharm 1998;53(3):547–54.
11. *Moncada S, Higgs A, Furchgott R.* XIV international union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. Pharmacol Rev 1999;49: 137–42.
12. *Vallance P, Collier J.* Forthnightly review biology and clinical relevance of nitric oxide. BMJ 1994;309:453–7.
13. *Ignarro LJ.* Endothelium-Derived Relaxing Factor. U: Encyclopedia of Human Biology 1991;3:371–6.
14. *Gow AJ, Luchsinger BP, Pawloski JR, Singel DJ, Stamler JS.* The oxyhemoglobin reaction of nitric oxide. Proc Natl Acad Sci 1999;96:9027–32.
15. *Bohle SD.* Pathophysiological chemistry of nitric oxide and its oxygenation by-products. Cur Opin Chem Biol 1998;2:194–200.
16. *Salvemini D, Currie MG, Mollace V.* Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation-a key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators. J Clin Invest 1996;97:2562–8.
17. *Boykin JV.* The nitric oxide connection:hyperbaric oxygen therapy, becaplermin, and diabetic ulcer management. Adv Skin Wound Care 2000;13: 169–74.
18. *Nathan C.* Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? J Clin Invest 1997;100:2417–23.
19. *Bansal RK, Goldsmith PC, He Y, Zaloudek CJ, Ecker JL, Riemer RK.* A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery. J Clin Invest 1997;99:2502–8.
20. *Bird IM, Sulivan JA, Di T, Cale JM, Zhang L, Zheng J, Magness RR.* Pregnancy-dependent changes in cell signaling underlie changes in differential control of vasodilator production in uterine artery endothelial cells. Endocrinol 2000;141(3):1107–17.
21. *Shaamash AH, Elsnasay ED, Makhlouf AM, Zakhari MM, Ibrahim OA, El-dien HM.* Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, preeclamsia and eclampsia. Int J Gyn Obst 2000;68 (3):207–14.
22. *Fabregues F, Balasch J, Manau D, Creus M, Jimanez W.* Circulating levels of nitric oxide in successful and unsuccessful implantation after in vitro fertilization and embryo transfer. Relationship to estradiol and progesterone. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(7):546–69.
23. *Barroso RP, Osuamkpe C, Nagamani M, Yallampalli C.* Nitric oxide inhibits development of embryos and implantation in mice. Mol Hum Reprod 1998;4(5):503–7.
24. *Igarashi S, Oyama N, Suzuki Y, Tanak T.* Optimal levels of nitric oxide are crucial for implantation in mice. Reprod Fertil Devel 1999;11(3):183–8.
25. *Saxena D, Purohit SB, Kumer GP, Laloraya M.* Increased appearance of inducible nitric oxide synthase in the uterus and embryo at implantation. Nitric oxide 2000;4:384–91.
26. *Hunt JS, Petroff MG, Burnett TG.* Uterine leukocytes: key players in pregnancy. Sem Cell Devel Biol 2000;11(2):127–37.
27. *Burnet TG, Hunt JS.* Nitric oxide synthase-2 and expression of perforin in uterine NK cells. J Immunol 2000;164(10):5245–50.
28. *Haddad EK, Duclos AJ, Antecka E, Lapp WS, Baines MG.* Role of interferon-gamma in the priming of decidual macrophags for nitric oxide production in early pregnancy. Cell Immunol 1997;181(1):68–75.
29. *Hunt JS, Miller L, Roby KF, Huang J, Platt JS, Debrot BL.* Female steroid hormones regulate production of pro-inflammatory molecules in uterine leukocytes. J Reprod Immunol 1997;35(2):87–99.
30. *Buhimischi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE.* Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. Hum Reprod 1996;11(8):1755–66.
31. *Ekerhovd E, Brannstrom M, Delbro D, Norstrom A.* Nitric oxide mediated inhibition of contractile activity in the human uterine cervix. Mol Hum Repr 1998;4(9):915–20.
32. *Kukor Z, Toth M.* Ca(2+)-dependent and Ca(2+)-independent NO-synthesing activities of human primordial placenta. Acta Physiol Hung 1994; 82(4):313–9.
33. *Kukor Z, Meszaros G, Hertelendy F, Toth M.* Calcium-dependent nitric oxide synthesis is potently stimulated by tetrahydrobiopterin in human primordial placenta. Placenta 1996;17(1):69–73.
34. *Yoshiki N, Kubota T, Aso T.* Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in human non-pregnant and early pregnant endometrium. Mol Hum Reprod 2000;6(2):185–90.
35. *Baylis SA, Strijbos PJ, Sandra A, Russel RJ, Rijhsinghani A, Charles IG, Weiner CP.* Temporal expression of inducible nitric oxide synthase in mouse and human placenta. Mol Hum Reprod 1999;5(3):277–86.
36. *Telfer JF, Irvine GA, Kohnen G, Campbell S, Cameron IT.* Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in non-pregnant and decidualized human endometrium. Mol Hum Reprod 1997;3(1):69–75.
37. *Rossmanith WG, Hoffmeister U, Wolfahrt S, Kleine B, McLean M, Jacobs RA, Grossman AB.* Expression and functional analysis of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in human placenta. Mol Hum Reprod 1999; 5(5):487–94.
38. *Yallampalli C, Dong YL.* Estradiol-17 beta inhibits nitric oxide synthase (NOS)-II and stimulates NOS III gene expression in the rat uterus. Biol Repr 2000;63(1):34–41.
39. *Bradley KK, Buxton ILO, Barber JE, McGaw T, Bradley ME.* Nitric oxide relaxes human myometrium by a cGMP-independent mechanism. Am J Physiol 1998;275:1668–73.
40. *Kassab S, Miller MT, Hester R, Novak J, Granger JP.* Systemic hemodynamics and regional blood flow during chronic nitric oxide synthesis inhibition in pregnant rats. Hypertension 1998;31(1):315–20.
41. *Ali M, Bumischi I, Chwalisz K, Garfield RE.* Changes in expression of the nitric oxide synthase isoforms in rat uterus and cervix during pregnancy and parturition. Mol Hum Reprod 1997;3(11):995–1003.
42. *Begum S, Yamasaki M, Mochizuki M.* Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. J Obst Gyn Res 1996;22 (6):551–9.
43. *Kuenzli KA, Buxton ILO, Bradley ME.* Nitric oxide regulation of monkey myometrial contractility. Brit J Pharm 1998;124:63–68.
44. *Mirabile CP Jr, Massmann GA, Figueroa JP.* Physiologic role of nitric oxide in the maintenance of uterine quiscence in nonpregnant and pregnant sheep. Am J Obst Gyn 2000;183(1):191–8.
45. *Norman JE, Thomson AJ, Telfer JF, Young A, Greer IA, Cameron IT.* Myometrial constitutive nitric oxide synthase expression is increased during human pregnancy. Mol Hum Reprod 1999;5(2):175–81.
46. *Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK.* Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. Hum Reprod Update 1998;4(1):3–24.
47. *Acevedo CH, Ahmed A.* Hemeoxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy. J Clin Invest 1998;101(5):949–55.
48. *Mackler AM, Green LM, Mc Millan PJ, Yellan SM.* Distribution and activation of uterine mononuclear phagocytes in peripartum endometrium and myometrium of the mouse. Biol Repr 2000;62(5):1193–200.
49. *Napolitano M, Miceli F, Calce A, Vacca A, Gulino A, Apa R.* Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas. J Clin End & Metab 2000;85(6): 2318–23.
50. *van Wijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBarel E.* Vascular function in preeclamsia. Cardio Res 2000;47(1):38–48.
51. *Anonymous.* Nitric oxide in the pathophysiology and treatment of preeclampsia. Geburt Frauenheil 2000;60(1):1–10.
52. *Osawa H.* Study on the morphological changes in the placenta of rats administred nitric oxide synthase inhibitor. Acta Obst Gyn Jap 1996;48 (9):813–20.
53. *Giles W, Falconer J, Read M, Leitch I.* Ovine fetal umbilical artery Doppler systolic diastolic ratios and nitric oxide synthase. Obst & Gyn 1997; 89(1):53–6.
54. *Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y, Tada K, Kudo T.* Elevation of total nitrite and nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. Am J Obst & Gyn 2000;182(3):644–5.
55. *di Iulio JL, Gude NM, King RG, Rand MJ, Brennecke SP.* Human placental nitric oxide synthase activity is not altered in diabetes. Clin Sci 1999; 97(1):123–8.
56. *Shi L, Shi S-Q, Saade GR, Chwalisz K, Garfield R.* Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. Mol Hum Repr 2000;6(4):382–9.
57. *Thomson AJ.* Randomised trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first-trimester termination of pregnancy. Lancet 1998;352(9134):1093–6.
58. *Facchinetti F, Piccinini F, Volpe A.* Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2000;15(10):2224–7.
59. *Lees C, Campbell S, Jauniaux E, Brown R, Ramsay B, Gibb D, Moncada S, Martin JF.* Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. Lancet 1994;343:1325–6.
60. *Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC.* Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labour. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14(2):101–9.
61. *Lampariello C, de Blasio A, Merenda A, Graziano E, Michalopoulu A, Bruno P.* Use of arginine in intrauterine growth retardation (IUGR). Minerva Ginecol 1997;49(12):577–81.

Medicinska etika i kvaliteta života
Medical ethics and quality of life

ETIKA I TRANSPLANTACIJA ORGANA

ETHICS AND ORGAN TRANSPLANTATION

VESNA MEDVED I STIPE BATINICA*

Deskriptori: Transplantacija organa – etika; Donacija organa – etika

Sažetak. Transplantacija organa postaje prihvaćena metoda liječenja i usko je praćena razvojem transplantacijske etike. Mnogobrojni problemi i dileme koji se u tome procesu javljaju mogu se grupirati u probleme vezane za ustanovljenje smrti te etičke dileme vezane za dobavu i raspodjelu organa. Kronični veliki nedostatak kadaveričnih donora pokušava se nadomjestiti različitim kreativnim pristupima koje je moguće primijeniti samo ako udovoljavaju etičkim kriterijima. Teško pitanje pravedne podjele organa izaziva mnogobrojne etičke dileme. Rješenja treba tražiti u multidisciplinarnom pristupu bioetike s medicinom, politikom, zakonodavstvom i sociologijom.

Descriptors: Organ transplantation – ethics; Organ procurement – ethics

Summary. Organ transplantation becomes an accepted method of treatment, being closely accompanied with the development of transplantation ethics. Numerous problems and dilemmas occurring in this process can be grouped as problems connected with confirming death, and ethic dilemmas connected with obtaining and distributing organs. An attempt to overcome a chronic great lack of cadaver donors is made by various creative attitudes that can be applied only if they fulfill ethical criteria. A difficult question of just organ distribution causes many ethical dilemmas. Solution should be sought in the multidisciplinary approach of bioethics with medicine, politics, legislature and sociology.

Liječ Vjesn 2004;126:86–89

Transplantacija organa može biti siguran i uspješan način liječenja. Zbog toga postoji i dramatičan porast potreba za transplantacijom, koji je i nekoliko puta veći od moguće dobave organa. Tehnološki napredak medicine otvara mnoga fundamentalna moralna pitanja, a odgovori mogu doći iz različitih disciplina: znanstvenih, filozofskih, pravnih, religioznih i drugih. Razvoj novih medicinskih tehnologija praćen je i razvojem etike jer se neminovno nametnulo da prije nego što se upitamo »hoćemo li« trebamo pitati »smijemo li«. Područje transplantacije organa je primjer gdje uz začudan napredak medicine ide gotovo u korak i razvoj etičkih refleksija. Razumjeti etičke principe transplantacije znači razumjeti različite dimenzije u okviru jednoga problema.

Definicije smrti

Uz golemo medicinsko znanje i iskustvo, usavršavanjem kirurških tehnika, uvođenjem novih hiperkalijskih otopina za prezervaciju i transplantaciju organa i razvojem svih pratećih službi koje su vezane uz transplantaciju, mogućnosti transplantacijske medicine su velike. Velik je broj organa koji se danas mogu transplantirati. Razvoj metoda transplantacije organa zahtijeva od struke i društva da kontinuirano preispituje pojam granice između života i smrti. Naime ta linija razgraničenja nije samo biološka odnosno sudbinska činjenica, već ona ima svoj moralni, etički, filozofski, religiozni, kulturološki i legalni aspekt. Koji su danas kriteriji da se ustanovi stanje smrti? Trenutačno u svijetu postoje tri teorije na osnovi kojih se definira stanje smrti. Stoljećima je tradicionalna definicija koja nastup smrti povezuje s prestankom rada srca i disanja. Definiranje smrti nastupom ovoga trenutka opsoletno je s obzirom na mogućnost primjene respiratora, pacemakera ili transplantacijom vitalnih organa. Drugi je pristup definiranje pojma moždane smrti koja podrazumijeva prestanak rada svih moždanih funkcija uključujući funkciju produžene moždine. Većina bolnica u svijetu ima razrađene standardne protokole koji s toga stajališta definiraju nastup smrti. Međutim i ta je definicija upitna jer i uz prestanak funkcije mozga mogu postojati otkucaji srca, motilitet gastrointestinalnog trakta, endokrine funkcije hipotalamusa i čak nastavak trudnoće.[1] Ove nedoumice pokušale su se premostiti stvaranjem koncepcije smrti viših moždanih funkcija.[2] U skladu s tom definicijom smrt je ireverzibilni gubitak viših moždanih funkcija. Pod time se razumijeva afektivni, kognitivni i bihevioralni aspekt koji svaku osobu čine jedinstvenom. Ireverzibilno zatajenje viših moždanih funkcija znači i smrt ličnosti. Kritičari ovakvog poimanja smrti ističu da bi se ono moglo implementirati na mentalno retardirane, dementne ili teško duševno bolesne osobe. Zbog nepostojanja konzistentnih kliničkih kriterija za dijagnozu smrti Morrison[3] razvija širi pristup problemu, tj. da je smrt proces i da ne postoji jedan teorijski ili praktični relevantni pokazatelj nastupa smrti, već da trebaju biti zadovoljeni kriteriji kardiopulmonalne, moždane i više moždane smrti.

Procjena psihičke podobnosti i informirani pristanak

Početak dijagnostičke obrade u fazi priprema za transplantaciju trebao bi početi susretom bolesnika (odnosno ako postoji i potencijalnog donora) sa psihijatrom.

Primarni je zadatak psihijatra procijeniti psihičku uračunljivost. Ako ona postoji, osoba je sposobna samostalno odlučivati. Etičke dileme povezane su s drugom skupinom. Stav je da psihički neuračunljive osobe mogu donirati organe koji se obnavljaju i eventualno organ koji ne narušava kvalitetu života ako

* **Medicinski fakultet u Zagrebu, Klinika za psihijatriju KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Vesna Medved, dr. med.), **Medicinski fakultet u Zagrebu, Klinika za kirurgiju KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Stipe Batinica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Medved, Klinika za psihijatriju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 27. svibnja 2003., prihvaćeno 27. studenoga 2003.

se smatra da je to u interesu samoga donora (npr. doniranje osobi o kojoj je bolesnik psihički ili fizički ovisan). Budući da nema čvrstih stavova, potrebno je svaki problem posebno razmotriti. Nerijetko se susreću i bolesnici koji traže apersonalnu donaciju od kadavera jer tako izbjegavaju osjećaj moralne i emocionalne obveze prema članovima obitelji. Ti osjećaji mobiliziraju nerazriješene konflikte ambivalencije, separacije i dr. pa ih je potrebno poštovati. Osim uračunljivosti psihijatar procjenjuje da li bolesnik ima psihički kapacitet i stabilnost izdržati složeni posttransplantacijski režim. U evaluaciji bolesnika tomu se pridaje velika važnost pa se npr. zbog psiholoških razloga transplantacija srca odbija u 6% bolesnika.[4] Psihijatar treba biti dostupan bolesniku i tijekom posttransplantacijskog procesa. Bolesnik je u poziciji potpune ovisnosti o osoblju i aparatima, u strahu od katastrofalnih događaja u neizvjesnosti života ili smrti, što neizbježno stimulira regresivne procese. Oni se mogu manifestirati različitim psihopatološkim fenomenima, a postupci liječenja ovise o stupnju egointegracije i maturacije.

Uvjet bez kojega se ne može pristupiti transplantaciji jest informirani pristanak. Iz informiranog pristanka donor mora razumjeti

1. proceduru transplantacije, rizik od neželjenih posljedica, kao i pojava kojih se rizik ne može procijeniti (npr. pojava tumora na preostalom organu);
2. pristanak mora biti dobrovoljan, bez pritiska okoline;
3. osoba mora biti punoljetna.

Kirurzi transplantacijskog tima trebaju donoru predočiti sve relevantne informacije koje se odnose na neposredne i dugotrajne posljedice doniranja organa, kao i uspjeh koji se očekuje kod primatelja.

Živi donori

Dva su osnovna etička pitanja koja se javljaju u vezi s transplantacijom sa živih donora: 1. u kojim se okolnostima mogu iskoristiti organi sa živih bića i 2. koja su potrebna dopuštenja za to. Živi se donori mogu podijeliti u nekoliko grupa: živi srodni donori, živi nesrodni donori, zamjene donora u paru, zamjene živi donor/kadaver, altruistični donor i izvori organa na marginama života (donori čije srce ne kuca i anencefalična novorođenčad). Živi srodni donori mogu donirati organe koji se obnavljaju (krv, koštana srž, sperma) i organe bez kojeg će donatori moći živjeti s istom kvalitetom života (jedan bubreg, lobus jetre, lobus pluća, dio pankreasa, dio tankog crijeva). Doniranje npr. segmenta jetre altruistički je čin jer uključuje osobni gubitak ili rizik od gubitka. Međutim, nije moguće odrediti koji je stupanj rizika prihvatljiv za donora. Za sada se ne zna koje su dugoročne posljedice odstranjenja i do 60% jetre, a te su informacije potrebne kako bi se maksimalno štitio interes donora. Moguće etičke dileme u ovoj skupini su: kako se postaviti kada je donor u infaustnoj situaciji zbog neke bolesti koja nije zapreka donaciji, ali bez toga organa će se njegovo zdravlje još više narušiti, što učiniti ako je rođak HLA-kompatibilan, a ne želi donirati organ. U prvoj situaciji treba se rukovoditi načelom da je prvo načelo transplantacije maksimalno štititi psihički i tjelesni integritet donora. U drugom slučaju ne bi se smjelo lagati o kompatibilnosti, a što se u praksi ipak događa, kako bi se izbjegle konfliktne situacije koje mogu nastati u takvim okolnostima. Stoga je smisao psihijatrijske egzaminacije regrutacija motiviranih rođaka kako bi se izbjegle ovakve situacije. Etička pitanja u vezi sa živim nesrodnim donorima ista su kao i kod ranije skupine. Zamjene živih donora u paru noviji je način dobavljanja organa.[5] Ako se nađu dva para donor-primatelj koji su nekompatibilni, a zamjenom parova postaju kompatibilni, može se provesti transplantacija. U sustavu zamjene živi donor/kadaver nekompatibilni donor daruje organ najkompatibilnijem nesrodnom primatelju, a njegov par dolazi na prvo mjesto na listi čekanja za kompatibilni kadaverski organ.

Etički je prihvatljiva transplantacija sa živog donora kada postoji visoka dobit za primatelja i mali rizik za donora, npr. transplantacija bubrega gdje je petogodišnje preživljavanje presatka oko 90%. Međutim, postoji i suprotno mišljenje,[6] tj. da je svaki rizik za donora neprihvatljiv i da je jedini razlog za transplantaciju sa živog donora nedostatak kadaveričnih organa. U stvarnosti postoji stalni i veliki nedostatak kadaveričnih organa i zato transplantacija sa živog donora nije opsoletna.

Treba li u situaciji kroničnog manjka kadaveričnih organa intenzivirati transplantacije sa živog srodnog donora? Nema jednoznačnog odgovora. Gledano s pozicije bolesnika koji čekaju transplantaciju, svaka transplantacija sa živog donora povećava šanse bolesnicima koji su na listi čekanja. Međutim etički je neprihvatljivo provođenje transplantacije sa živog donora samo radi potencijalne koristi drugih bolesnika na listi. Naime, princip tjelesne i duhovne individualnosti ne može se prenijeti na društvo, već samo na drugi individuum. Motivacija potencijalnog donora proizlazi iz ljubavi i alturizma prema određenoj osobi, a ne iz motivacije da se smanji vrijeme čekanja za druge bolesnike na listi.[7] Samo dobrim informiranjem, usmjerenom promidžbom i stvaranjem pozitivnog mišljenja u društvu može se mobilizirati što više živih davatelja organa. Indikacija za transplantaciju sa živoga donora su: 1. ako ne postoji alternativa; 2. ako je prognoza povoljna i 3. ako je prisutan minimalni rizik za iskreno motiviranog davatelja (roditelji, braća, sestre, bake i djedovi).

Donorska kartica

Voluntaristično-altruistička donacija koja se za života iskazuje potpisivanjem donorske kartice apsolutno je u skladu s etičkim principom poštovanja individualne autonomije.

Što treba poduzeti da bi se povećala ponuda organa sa živih davatelja? Potreba za organima u SAD-u dobro je dokumentirana, npr. 31. 3. 1996. više od 45 000 ljudi bilo je na američkoj listi za transplantaciju i svaki mjesec lista se povećavala za nekoliko stotina bolesnika, dok je na dan umiralo oko 8 bolesnika čekajući transplantaciju.[8] S druge strane, od ukupnog broja te godine preminulih u SAD-u njih 20 000 je ispunjavalo kriterije donora, međutim u samo 15% slučajeva razgovaralo se s obitelji o mogućnosti doniranja od čega je oko 50% obitelji dalo pristanak. Tko je za to odgovoran?

Poznato je da javno mnijenje podupire posmrtno darivanje organa.[9] Međutim, liječnici izbjegavaju pitati obitelj za donaciju organa od pokojnika. To su, naime, emocionalno jako nabijene situacije koje izazivaju napetost u liječnika i stanje silne psihičke uznemirenosti u osoba najbližih pokojniku. Najčešće su potencijalni donori mlade osobe koje pogodi neočekivana smrt i razgovor o donaciji organa u takvom trenutku dodatno povećava bol najbližih. S obzirom na osjećaj tuge, straha, konfuzije, napetosti nije čudno da oko 50% obitelji u prvoj, izravnoj reakciji odbije donirati organ. Dakle, iako javno mnijenje daje široku potporu doniranju organa, u stanjima visokog stresa ta se odluka, vidljivo je, ne može lako donijeti. Težak je put od dobre želje do konkretne realizacije.

Kako bi se izbjeglo da se obitelji stavljaju u kritično vrijeme u tešku situaciju, treba promicati donošenje odluke za vrijeme života. Naime, slobodna i česta verbalizacija toga problema umanjila bi u ljudi psihološke obrane u času emocionalne dekompenzacije. Ponuđena donorska kartica omogućuje osobi da po svom osobnom izboru odbije ili prihvati donorstvo, a što je osnovni etički princip na kojem počiva donacija organa. Jedno istraživanje na 1000 slučajno izabranih stanovnika SAD-a pokazalo je da bi 63% ispitanih svojim potpisom potvrdilo takvu

odluku ako ona postane zakon.[10] Naravno da uspjeh toga pristupa ovisi o informiranosti i posljedičnoj educiranosti populacije. Postoje i konkretne ideje i primjeri da bi se za posmrtnu donaciju rutinski pitalo kod izdavanja npr. dokumenata za identifikaciju, vozačkih dozvola ili prijava poreza. Ovakve akcije promoviraju altruizam i voluntarizam koji su filozofska osnova na kojima funkcionira aktualni sustav donacije organa.

Kritičari takvog stava[10] smatraju da promicanje institucije donorske kartice ima previsoku moralnu, socijalnu i ekonomsku cijenu. Moguće je, naime, da to izazove strah ljudi da će se olako dijagnosticirati stanje smrti i da će se organi »nepravedno« raspoređivati. Takve rasprave u javnosti mogu okrenuti javno mnijenje protiv procesa transplantacije. Osim toga postoji i mišljenje da je problem donorske kartice irelevantan. Kao što je prije navedeno,[10] 63% populacije bilo bi spremno potpisati donorsku karticu, a oko 50% obitelji potpisuje suglasnost o donaciji. Ta se razlika može objasniti poznavajući ljudsko ponašanje, jer se zna da postoji slaba veza između izražene namjere i stvarnog ponašanja. Moguće je tu činjenicu objasniti i na način da se članovi obitelji ponašaju u donošenju odluke u skladu sa svojim sustavom vrijednosti često se i ne pitajući što bi bilo u skladu s prirodom pokojnika. Zemlje koje duže vrijeme imaju instituciju donorske kartice su: Austrija, Francuska, Belgija, Italija i Španjolska. Belgija i Španjolska stalno bilježe porast donora, ali ne i Francuska. U nastojanju da se poveća ponuda postojećih organa s kadaveričnih donora, prišlo se redistribuciji postojećih organa metodom »split liver« transplantacije, koja je opravdana ako je anatomija jetre kadaveričnog donora takva da je moguće učiniti dva presatka. Pristanak obitelji pokojnika za metodu »split liver« omogućuje povećanje broja transplantacija u djece koja tada dobivaju lijevi jetreni režanj, a desni se transplantira odraslom bolesniku.

Komu dodijeliti organ?

U situaciji kada se vrlo teško dolazi do organa za transplantaciju i kada je presadak dostupan, javlja se najteže etičko pitanje – komu dodijeliti organ? Kako racionalno postupiti u situaciji kada je jasno da svi životi ne mogu biti spašeni? Kao odgovor nude se dva etička principa. Prvi je princip maksimalne učinkovitosti prema kojem se presadak dodjeljuje bolesniku koji uz očuvanu kvalitetu života ima najveću šansu za preživljavanje. Drugi je princip hitnosti koji favorizira najbolesnije, tj. one kojima prijeti neposredna smrt (bez transplantacije). Svaki od navedenih etičkih postulata ima svoje različite posljedice primjene.

Studije preživljavanja nakon transplantacije jetre u bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom pokazale su da su šanse za jednogodišnje preživljenje dvostruko slabije u visokorizičnih bolesnika.[11] Drugim riječima ekstremno bolesni imaju najmanju šansu za preživljavanje. Vrlo je teška odluka koji su bolesnici beznadni, ali istodobno i nužna kako se ne bi činile transplantacije moribundnim bolesnicima.

Kritičari takvog stava smatraju da iz toga proizlazi da su pogodni kandidati mladi, relativno zdravi, dok su stariji, bolesniji i oni kod kojih nije uspjela prva transplantacija osuđeni na začelje liste za trnasplantaciju. Također se može staviti i prigovor da nije u skladu s liječničkim moralom ne pokušati spasiti i najteže bolesnike.

Bolesnici koji su kandidati za retransplantaciju razlikuju se u nekoliko aspekata od bolesnika koji su na listi čekanja. Postoji stav da oni imaju prioritet u odnosu na ostale bolesnike. To se između ostaloga opravdava i činjenicom da su oni značajno pretrpjeli ili trpe u procesu odbacivanja. Moglo bi se zaključiti da osobe koje još nisu dobile šansu za transplantaciju manje pate, a što je konačno nemjerljivo i neprihvatljivo. Ističe se da transplantacijski tim ima emocionalne obveze; kirurzi općenito žele pomoći bolesnicima koje su operirali. Ponekad taj osjećaj može proizlaziti iz opravdane ili neopravdane krivnje kirurga zbog odbacivanja organa. Sve su to uobičajene ljudske reakcije, ali one ne smiju imati za posljedicu favoriziranje nekih bolesnika.

Moguće je, naime, problem sagledati i s druge strane. Osobe koje čekaju transplantaciju mogu na kandidate za retransplantaciju gledati kao na nekoga tko je već dobio svoju životnu šansu, dok drugi umiru, a da je nisu ni dobili. U razrješenju dileme koja uključuje u sebi i racionalno i emocionalno pokušava se postupiti samo racionalno. Posežemo za statistikom da bismo riješili humanistički problem. Bolesnici s retransplantacijom jetre imaju 20% manje šanse za jednogodišnje preživljavanje od primarno transplantiranih. Njihove šanse su sve manje u konsekutivnim retransplantacijama.[12]

Stavljajući u prvi plan AB0-kompatibilnost (uz vrijeme provedeno na listi, distanciju između donora i centra), donekle se ovaj problem rješava ipak u korist efikasnosti. Moralna dužnost transplantacijskog tima je da u okolnostima male ponude i goleme potražnje za organima postupa u skladu s principom učinkovitosti, a ne medicinske hitnosti. Po tome pristupu primarna transplantacija i retransplantacija nisu grupe koje imaju prioritet jedna pred drugom, već se jednako tretiraju na listi čekanja. U pokušaju stvaranja jedinstvene strategije o dodjeljivanju organa treba voditi načina o javnome mnijenju jer o tome ovisi spremnost društva za doniranje.

Osim problema retransplantacije postoje i drugi problemi u procesu dodjele organa. Kakav stav zauzeti prema alkoholičarima, kriminalcima, psihopatima? Bolesnici koji zbog alkoholne bolesti trebaju transplantaciju jetre čine 50% svih bolesnika na listi čekanja. Kada bi se sve raspoložive jetre za trnasplantaciju donirale bolesnicima s alkoholnom cirozom, ne bi je dobili svi koji je trebaju. Podaci, međutim, pokazuju da jetru dobije manje od 10% takvih bolesnika.[13] Alkoholizam i ovisnosti o teškim ili lakim drogama obično se smatraju kontraindikacijama za transplantaciju.[14] Ako se alkoholičari smatraju odgovornima za svoju bolest, onda se na isti način treba odnositi i prema pušačima s karcinomom pluća ili pretilima s dijabetesom itd. Alkoholizam je bolest za koju ima dokaza da je i genski uvjetovana.[15] Adekvatno liječenje rezultira apstinencijom u godini dana od oko 70%.[16] Stoga je odgovornost na alkoholičaru da inicira i sudjeluje u liječenju. Podrazumijeva se psihijatrijski liječiti svakog alkoholičara koji je u recidivu, a nalazi se na listi čekanja. Čini se da je transplantacija proces koji motivira apstinenciju, naime prvu godinu ne apstinira oko 80% bolesnika, a ni preživljavanje se ne razlikuje od ostalih kategorija bolesnika.[17] Liječnik djeluje u skladu s potrebama bolesnika bez obzira na uzrok problema. Naši moralni principi i predrasude nisu razlog za diskvalifikaciju bolesnika.

Kako procijeniti stanja kao što su duševna bolest ili teška tjelesna invalidnost ako su kvaliteta i kvantiteta života faktori koji odlučuju tko će živjeti, a tko umrijeti? Hoće li se na listi jednako tretirati poznati političar ili znanstvenik koji je svojim radom zadužio čovječanstvo kao i svaki drugi bolesnik?

Razumijevanju mnogobrojnih etičkih problema koje sa sobom nosi transplantacija potrebno je pristupiti poštujući temeljno načelo, a to je distribucija organa po medicinskim principima.

Međutim, u situaciji gdje se tehnologija mijenja brže nego naš sustav vrijednosti problem transplantacije traži interdisciplinarni pristup u koji trebaju biti uključeni medicinari, etički zakonodavci i javnost.

LITERATURA

1. *Norton DJ.* Clinical application of brain death protocols. J Neurosci Nurs 1992;24:354–8.
2. *Veatch RM.* Brain death and slippery slopes. J Clin Ethics. 1992;3:181–7.

3. *Morrison RS.* Death: Process or event? Science. 1971;173:694–8.
4. *Olbrich ME, Levenson JL.* Psychosocial evaluation of heart transplant candidates: an international survey of process, criteria and outcomes. J Heart Lung Transplant. 1991;10:948–65.
5. *Bonham CA, Gerber DA, Grewal H.* Live Donor Transplantation: Strategies for Expanding the Adult Organ Donor Pool. Conference Report from 1st Annual Winter Symposium: Living Donor Adult-to-Adult Transplantation of Kidney and Liver. Ponta Vedra Beach, Florida 2001.
6. *Land W, Dossetor JB, ur.* Organ Replacement and Therapy: Ethics, Justice, Commerce. Berlin: Springer-Verlag; 1990, str. 32.
7. *Wolstenholme G, O'Connor M, ur.* Law and Ethics in Transplantation. London: Churchill; 1968, str. 130.
8. Patients waiting for transplants (editorial). United Network for Organ Sharing Update. 1996;12:26–7.
9. The Partnership for Organ Donation (editorial). The American publics attitudes toward organ donation and transplantation. Boston; 1993.
10. *Spital A.* Mandated choice. A plan to increase public commitment to organ donation. JAMA. 1995;273:504–6.
11. *Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R.* The high-risk liver allograft recipient: should allocation policy consider outcome? Arch Surg 1992;127: 579–84.
12. *Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE.* Hepatic retransplantation. Transplant Proc. 1985;17:264–71.
13. Olbrisch ME, Levenson JL. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. JAMA. 1989;261:2958.
14. *Surman OS.* Psychiatric aspects of organ transplantation. Am J Psychiatry 1989;146:972–82.
15. *Blum K, Noble EP, Sheridan PJ.* Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. JAMA 1990;263:2055–60.
16. *Galanter M, Talbott D, Gallegos K.* Combined Alcoholics Anonymus and professional care for addicted. Am J Psychiatry 1990;147:64–8.
17. *Beresford TP, Turcotte JG, Merion R.* A rational approach to liver transplantation for the alcoholic patient. Psychosomatics 1990;31:241–54.

Vijesti
News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko internističko društvo



TREĆI HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM
Opatija, 7.–10. listopada 2004.

Predsjednik kongresa: Prof. dr. Izet Aganović

Mjesto održavanja: Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Kotizacija:

Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100 s naznakom »Kotizacija za Internistički kongres«. Kotizacija uključuje: prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program.

Bodovi komore: Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup:
aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) – 15 bodova
pasivno sudjelovanje – 10 bodova

Prijava za kongres:

Prijava za kongres bit će omogućena u Kongresnom uredu od 7. do 10. listopada od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava se također može izvršiti putem interneta (Prijava za kongres).

Prijava i prezentacija radova:

Rok za prijavu je 1. srpnja 2004. godine. Prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta (Prijava rada). Svi prihvaćeni radovi bit će prezentirani u obliku postera, a sažeci objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela »Imperijal« od 7. do 10. listopada 2004. godine. Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova. *Napomena:* Budući da će se radovi primati isključivo putem elektroničke pošte, autori se moraju striktno pridržavati uputa za pisanje i prijavu rada, a posebno moraju biti svjesni činjenice da neće biti naknadne lekture tekstova.

Izložbe: Tijekom održavanja Kongresa bit će postavljene izložbe proizvoda farmaceutske industrije uz mogućnost dobivanja svih potrebnih obavijesti.

Hotelski smještaj: Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati:
Turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51410 Opatija
tel: 051/272-990, faks: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

Stručne obavijesti: Prof. dr. Izet Aganović
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
tel/faks: +385-1-2420517, e-mail: ik-2004@net.hr, web: www.ik-2004.com

»DE RE PUBLICA OTORHINOLARYNGOLOGICA«

»DE RE PUBLICA OTORHINOLARYNGOLOGICA«

VLADIMIR KATIĆ, SANTA VEČERINA VOLIĆ, ŽELJKO BUMBER, BISERKA BELICZA*

Deskriptori: Otorinolaringologija – povijest; Specijalne bolnice – povijest; Medicinski fakultet – povijest; Hrvatska

Sažetak. »De re publica otorhinolaryngologica« naslov je članka Ante Šercera objavljenog u Liječničkom vjesniku 1941. godine, pet godina nakon preseljenja otorinolaringološke klinike na Šalatu. U tom je radu obrazložio svoju koncepciju jedne suvremene otorinolaringološke klinike te prikazao što je u Klinici u tom smislu učinjeno. Osobito zaslužan pri osnivanju Klinike 1921. godine bio je profesor Dragutin Mašek, jedan od trojice matičara Medicinskog fakulteta, koji je Kliniku vodio do 1929. godine. Njegov nasljednik ishodio je preseljenje iz zgrade osnovne škole u Draškovićevoj ulici na Šalatu među druge klinike i pretkliničke zavode Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Početkom dvadesetog stoljeća pokrenuto je pitanje izgradnje zemaljske bolnice koja bi služila kao klinička bolnica budućega medicinskog fakulteta. Važno je znati s koliko su žara naši preci savladali zapreke gradnji kliničke bolnice na Šalati. Izabrali smo tek malen broj važnih podataka kojima smo nastojali prikazati nastajanje kliničke jezgre na Šalati te razvoj Klinike u razdoblju kada su predstojnici nakon D. Mašeka i A. Šercera bili Branimr Gušić te Zvonimir Krajina. Potom su ukratko prikazane najvažnije djelatnosti Klinike danas. Iako je Klinika razvila programe koji su prirodni nastavak respektabilne povijesti, a u skladu s kreativnim potencijalima njezinih djelatnika te stručnim i znanstvenim standardima unutar Europske unije, treći put u novijoj povijesti morali smo se oduprijeti nametanju neprihvatljivog preseljenja u skučene i nepovoljne uvjete na drugoj lokaciji. Recentno, nude se planovi izgradnje »istočnog češlja« na Rebru te preseljenje Klinike na Rebro. Tim planovima i predloženim rješenjima za našu Kliniku stručni kolegij Klinike višekratno je dao negativnu ocjenu kada je projekt »post hoc« postao dostupan. Malim ulaganjima na sadašnjoj lokaciji Klinika bi dobila dio nužnih uvjeta za daljnji kontinuirani razvoj, primjeren njezinu impresivnom povijesnom razvoju te sadašnjoj vrijednosti u hrvatskoj, europskoj i svjetskoj otorinolaringologiji. Dostatno je znano da samo eksperti neke struke poznaju specifične odrednice i razvojne obveze svojih područja. Braneći svoje pravo i dužnost utjecaja na oblikovanje razvojnih pravaca struke, Klinika se i danas pokazala dostojnom svoje povijesti.

Descriptors: Otolaryngology – history; Hospitals, special – history; Schools, medical – history; Croatia

Summary. »De re publica otorhinolaryngologica« is the title of the article by Ante Šercer published in Liječnički vjesnik in 1941, five years after the moving of the Ear, Nose and Throat Department to Šalata. In this paper he elaborated his conception of a modern ENT department, and presented what had been done in this regard. Professor Dragutin Mašek had a special merit in founding the Department in 1921, and stayed at its head till 1929. His successor prompted its moving from the building of elementary school in Draškovićeva Street to Šalata, where other departments of the School of Medicine in Zagreb were situated. At the beginning of the 20th century, the issue of the construction of a territorial hospital which would serve as the University Hospital of the future School of Medicine emerged. Our ancestors showed great enthusiasm in overcoming the obstacles to the construction of the University Hospital in Šalata. We chose only a small number of important facts by which we tried to demonstrate of the Department in the period in which the heads after D. Mašek and A. Šercer were Branimir Gušić and Zvonimir Krajina. The most important current activities of the Department are further briefly described. Although the Department developed the programs which naturally follow from the respectable history, in agreement with creative potentials of its employees, and professional and scientific standards within the European Union, for the third time in the modern history we had to resists the unacceptable moving into restricted and unfavorable settings at the other location. Recently, plans of building the »eastern comb« on Rebro, and the moving of the Department to Rebro, have been offered. On several occasions the council of our Department gave negative evaluation of these plans and suggested solutions when the project became available »post hoc«. Modest investments at the present location would provide the Department with a part of necessary conditions for further continuing development, appropriate to its impressive historical development and current value in Croatian, European and world otorhinolaryngology. It is well known that only the experts in a profession know the specific determinants and developmental requirements in their field. By defending its rights and duty to influence the design of developmental directions of the specialty, the Department has also today shown that it is worthy its past.

Liječ Vjesn 2004;126:90–95

Tijekom svog razvoja dužeg od osamdeset godina Klinika za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju u Kliničkome bolničkom centru Zagreb prolazila je kroz brojna povoljna i nepovoljna razdoblja. U nametnutim nepovoljnim razdobljima Klinika je u borbi za opstanak morala privremeno zakočiti napore da poboljša svoju prostornu i radnu organizaciju. Stoga smatramo prikladnim prikazati dio napora svojih časnih prethodnika i usmjerenja prema europskim i svjetskim uzorima koje su oni zacrtali. Njihovi uzori i zasade vrlo su važan izvor motivacije da Klinika i danas djeluje homogeno ustrajno braneći pravo na neometani razvitak.

* **Klinika za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Kliničkome bolničkom centru Zagreb** (prof. dr. sc. Vladimir Katić, dr. med.; prof. dr. sc. Santa Večerina Volić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Bumber, dr. med.), **Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Katedra za povijest medicine i medicinsku etiku, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku** (prof. dr. sc. Biserka Belicza, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Katić, Klinika za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Šalata 4, 10000 Zagreb

Primljeno 9. rujna 2003., prihvaćeno 29. siječnja 2004.

Povijesne činjenice

O dugotrajnoj povijesti liječničkih i laičkih suočavanja s fenomenom bolesti uha, grla, nosa i grkljana danas nam svjedoče brojni pisani izvori. Počevši od naputaka namijenjenih puku kako prepoznati i liječiti pojedine simptome i bolesti, do stručnih rasprava najčešće pisanih u obliku inauguralnih disertacija – onodobnih diplomskih radnji za stjecanje statusa doctora medicine universae. Premda ćemo tim izvorima posvetiti pozornost u jednom od idućih istraživanja, spomenimo da laringološke teme često vezane uz teške upale grla i difteriju, uključujući i patološko-anatomske promjene kod difterije nalazimo u inauguralnim disertacijama objavljenim 1816., 1837. i 1838., ili na primjer o konsumptivnim bolestima larinksa i traheje g.1829. te da je već g.1834. jedna inauguralna disertacija posvećena bolestima uha, g.1841. upali uha – otitisu. U drugoj polovici devetnaestog stoljeća postupno su oblikovana pomagala za preglede i intervencije u području uha, nosa i grkljana te su se tako stekli preduvjeti da se počnu odvajati otologija i laringologija u dvije nove specijalističke kirurške discipline i struke. Prva ustanova u kojoj su u jedinstvenu kliničku djelatnost spojene otologija, laringologija te rinologija bila je 1901. godine klinika u Rostocku. Potom se taj novi organizacijski obrazac počeo primjenjivati u metropolama Njemačke, Francuske, Austro-Ugarske, a otorinolaringologija je postala i nastavni kolegij na razini dodiplomskih i specijalističkih medicinskih studija.

Nestori hrvatske otorinolaringologije i njihov doprinos osnivanju, organizaciji i razvoju otorinolaringološke Klinike i Katedre Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Osnivač naše otorinolaringologije bio je Dragutin Mašek (Zagreb, 28. 1. 1866. – Zagreb, 19. 3. 1956.), đak bečke medicinske škole koji je od samog početka svog djelovanja shvaćao otorinolaringologiju jedinstvenom kliničkom disciplinom. Mašek je 1890. godine postao sekundarni liječnik Teodoru Wickerhauseru u Bolnici sestara milosrdnica. Kada je 1892. godine ta bolnica preseljena u nova zdanja u Vinogradskoj cesti, osnovan je posebni »kožni odjel, za bolesti očiju, uha, grkljana i za bludobolju«, a Mašek je postavljen za voditelja odjela. Tako je u Bolnici sestara milosrdnica oblikovana najstarija otorinolaringološka ustanova u Hrvatskoj. Mašek će kasnije biti vrlo zaslužan kao jedan od trojice profesora osnivača zagrebačkoga Medicinskog fakulteta (1917.), prvi profesor otorinolaringologije, predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora (1913–19.), a godine 1921. ima ključnu ulogu pri oblikovanju prve otorinolaringološke klinike u Draškovićevoj ulici. Godine 1919. ustupila je Vlada Medicinskom fakultetu još tri školske zgrade za smještaj prvih klinika. Interna i Kirurška klinika smještene su u zgradi Više djevojačke škole u Draškovićevoj ulici, a Otorinolaringološka klinika u zgradi osnovne škole u Draškovićevoj ulici (današnja osnovna škola »Ivan Merz«). Adaptacija tih zgrada odugovlačila se sve do 1921. godine zbog nedostatka novca, što je veoma nepovoljno utjecalo na kliničku nastavu koja je počela u zimskom semestru 1919/1920. godine.[1]

Klinika u Draškovićevoj ulici 17 otvorena je dne 26. rujna 1921. godine, a već 22. listopada te godine Mašek je održao uvodno predavanje kolegija otorinolaringologije za studente medicine naslovljeno »Opseg i važnost otorinolaringologije«.[2] Mjesec dana kasnije otvorene su u Draškovićevoj ulici 19 klinike najvažnijih kliničkih disciplina: interne medicine i kirurgije. Govoreći o donatorima novootvorene klinike, Mašek je istaknuo: »U znanstvenom svijetu poznati internista i laringolog, dr. Gjuro Catti iz Rijeke poklonio je svoju bogatu laringološku biblioteku klinici.« Gjuro Catti (Rijeka 28. 5. 1849. – Begunje na Gorenskom 10. 10. 1923.), primarni liječnik Internog odjela Gradske bolnice u Rijeci, bio je istaknuti laringolog kojeg smatraju našim prvim otorinolaringologom.[3,4] Prikazujući uređenje klinike, Mašek je kazao: »Klinika je za sada uređena za 30 bolesnika. U drugom katu imade dvoranu s projekcionim aparatom za predavanja, koja ujedno služi i za vježbe. Kraj dvorane za predavanja nalazi se laboratorij i soba za predstojnika. U prvom katu nalaze se prostorije za operacije: soba za sterilizaciju s aparatom za destilaciju vode i autoklav, soba za aseptičke operacije, soba za septičke operacije sa odjeljkom za apsolviranje bolničkih pacijenata, pisaćim stolom etc. U prizemlju nalazi se ambulatorij sa čekaonicom. U ambulatoriju imade četiri mjesta za pretraživanje i liječenje s potrebnim uređajem za sterilizaciju, pretragu sluha etc. Osim toga ima jedna tamna izba za dijafanoskopiju, elektroterapiju itd. U podzemlju nalazi se prostor za vježbe na lješini i štalica za pokusne životinje.« Mašekovi suradnici pri zasnivanju klinike bili su A. Šercer, N. Perov, V. Krstić i B. Banjanin. Mašek je istaknuo da je »stručno pak uređenje klinike velikim dijelom plod pomne brige i neumornog rada kliničkog asistenta g. Dr Ante Šercera (Slavonska Požega 12. 4.1896. – Zagreb 25. 11. 1968.), koji je još posvetio Klinici svoj slikarski talent, te naslikao za nju cijeli niz slika«. Kasnije je Mašek isticao da je uređenje biblioteke zapravo Šercerovo djelo. Ta biblioteka bila je uzor ne samo za naše prilike nego i za cijelu Europu. Primjerice, 1931. godine u biblioteci je bilo 1235 knjiga i 586 separatnih otisaka. Klinika je u ono vrijeme primala 22 časopisa, većinom iz europskih zemalja. Nadalje, utemeljena je eksperimentalna stanica, prva u našoj kliničkoj medicini. U njoj je Šercer radio eksperimentalno na skleromu, a o tome izvijestio na internacionalnom kongresu u Madridu. Pri proslavi pete godišnjice osnutka Klinike 1926. godine tiskan je broj Liječničkog vjesnika posvećen njezinu radu. Tom prigodom Šercer je prikazao uređenje i organizaciju Klinike.[5] Među inim navodi da je u Klinici uređen arhiv. »Arhiv se pokazao vrlo praktičnim, te su ga imitirale ne samo neke zagrebačke klinike, nego su i neki zavodi u inozemstvu bili tim primjerom potaknuti, da urede arhiv po istom uzoru na pr. otološka klinika prof. Neumanna u Beču, otološka klinika prof. Ningera u Brnu i urološka klinika u Budimpešti. Arhiv se dijeli u dva dijela. U prvom dijelu su svrstane sve povijesti bolesti od prvog početka klinike po rednim brojevima i po godinama, a u drugom su bolesnici koji su dosad liječeni na klinici razvrstani po vrstama bolesti.« Osim kronološkog registra povijesti bolesti, uključenja starih povijesti istog bolesnika u novu dokumentaciju, Šercer je razvio shematski arhiv s temeljnim podacima o bolesniku, dokumentaciji i dijagnozama. Podaci su pregledno udruženi prema skupinama bolesti ili medicinskim problemima. Tako je Šercer već u to doba anticipirao temeljna rješenja dobro uređene moderne baze kliničkih medicinskih podataka. Šercer piše: »Osim biblioteke služe u nastavne i naučne svrhe i razne kliničke zbirke. Te zbirke nisu osobito bogate, ali imaju veću vrijednost, jer su većinom produkt rada kliničkih asistenata. U muzeju se nalaze glavni preparati iz anatomije uha, nosa i grla i malena zbirka komparativnih anatomskih preparata. U zbirci pak anatomskih preparata nalaze se tipični objekti iz patologije naše struke, a među njima se naročito ističu dva preparata skleroma farinksa, larinksa i traheje, jedno strano tijelo u larinksu, jedno u bronhusu i jedno u ezofagusu. Osim toga su tu spremljeni i svi ekstirpirani grkljani. U zbirci histoloških preparata nalaze se tipična oboljenja za demonstracije studentima i mnogo preparata skleroma. Klinika ima 678 diapozitiva i 57 zidnih slika. Većinu zidnih slika i mnogo diapozitiva su izradili sami klinički asistenti. Vrlo je lijepa zbirka fotografija. Tokom ovih pet godina fotografirani su svi tipični i ljepši slučajevi, tako da do sada imamo 505 negativa i 404

pozitiva, od toga velik dio stereoskopskih snimaka.« Šercer dalje piše: »Fonijatrijski laboratorij se do sada nije mogao urediti radi pomanjkanja sredstava i prostorija. Aparati naručeni u tu svrhu morati će se privremeno smjestiti u laboratorijske prostorije. Dok se ne nađe zgodnije mjesto. Početak rada fonijatrijskog laboratorija znači snažan korak naprijed u razvitku naše klinike. Fonijatrijski laboratorij i ambulatorij ima da budu sastavnim dijelom otorinolaringološke klinike. Ako se u Zagrebu osnuje i posebni institut za fonijatriju, možda u vezi s filozofskim fakultetom, klinika mora svoj ambulatorij i laboratorij ipak i dalje zadržati, jer je to u interesu ne samo bolesnika, već je to i u nastavnom i stručnom interesu klinike.«

Godine 1929. D. Mašek je otišao u mirovinu, a predstojnik Klinike postao je Ante Šercer. Zvonimir Krajina je ocijenio da je Šercer bio najsnažnija ličnost naše otorinolaringologije i da je on struku koju je Mašek dobro započeo, stručno i znanstveno podigao na vrh naše medicine, ne samo u okviru ondašnje Jugoslavije nego i diljem Europe i svijeta.[6] »Očita je snaga njegova duha i talenta te odgoj u obitelji gdje je knjiga bila svakodnevno zanimanje i gdje je godinama vrijedilo pravilo 'Nulla dies sine linea'. Drugi je temelj njegova uspjeha bila marljivost, sistematičnost i upornost koje su ga pratile cijeli život.« Šercer je medicinu studirao u Grazu i Pragu gdje je promoviran 1919. godine. Potom je proveo godinu dana u klinikama u Pragu i Beču. U razdoblju rada u klinici u Draškovićevoj ulici učestalo boravi u inozemstvu radi studija i razmjene iskustava. Godine 1925. Šercer stječe naslov privatnog docenta, a 1927. je izabran za sveučilišnog docenta. Već je 1929. godine postao izvanredni, a 1932. redoviti profesor. Ponajviše njegovom zaslugom uspostavljene su brojne međunarodne veze, a među inim dobrobitima takve suradnje može se istaknuti da je Šercer bio prvi hrvatski otorinolaringolog koji je izabran u elitni »Collegium Otorhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum – ORLAS« već 1929. godine.

Vrijedno je podsjetiti da je prvi liječnik koji je bio izabran u onodobno Jugoslavensku – danas Hrvatsku akademiju znanosti i umjetnosti, kao predstavnik medicinskih znanosti, bio poznati kirurg prof. dr. Teodor Wickerhauser (1858 – 1946), jedan od utemeljitelja i prvih profesora Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Izabran je za počasnog člana 1928. godine. Godine 1930. izabrani su prvi liječnici kao članovi u radnom sastavu u Matematičko-prirodoslovnom razredu, i to: Albert Botteri (dopisni član 1930), Karlo Radoničić (dopisni član 1930), Božidar Spišić (dopisni član 1930) i *Ante Šercer* (dopisni član 1930, redoviti član 1937–1945), profesori Medicinskog fakulteta u Zagrebu, te Božo Peričić (dopisni član 1938). Otorinolaringolog Ante Šercer zapamćen je u povijesti Akademije kao stručnjak i znanstvenik koji je objavio kapitalna djela iz otorinolaringološke propedeutike i klinike, o plastičnim operacijama nosa i uške, monografiju o povijesti traheotomije i trahealne kanile, o kirurgiji čeljusti i tonzilarnom problemu. Osobito su vrijedni rezultati proučavanja epidemiologije, klinike i eksperimentalne patologije skleroma, etiopatogeneze i operativne terapije otoskleroze, fizioloških deformacija nosne pregrade i drugih odstupanja u razvoju skeleta lica i baze lubanje. Izučavao je i fenomen nosne respiracije, a otkrićem nazotorakalnog refleksa utjecao je na razvoj moderne rinologije. Znatan je broj radova posvetio problemima plastične i rekonstruktivne kirurgije glave i vrata te kirurškom liječenju tumora larinksa. Na području kirurške tehnike izradio je niz novih operacija i modificirao je postojeće. Prvi je u nas uveo transseptalnu operaciju tumora hipofize. U Radu Jugoslavenske akademije objavljen je njegov rad pod naslovom Nos i dihanje (1934). Za hrvatsku medicinsku publicistiku neobično je važan njegov pokretački udio u osnivanju časopisa Otolaryngologia Slavica te njegova aktivnost kao glavnog urednika *Medicinske enciklopedije* Jugoslavenskoga leksikografskog zavoda u razdoblju od 1954. do 1968. godine kada je uredio 10 svezaka prvog i četiri sveska drugog izdanja. Njegova Otorinolaringologija, objavljena u izdanju Jugoslavenskoga leksikografskog zavoda, i to Klinika (1965) i Propedeutika (1966), i danas su kapitalna djela u našoj otorinolaringološkoj baštini. Bio je redoviti profesor Medicinskog fakulteta u Zagrebu i dekan (1936–37. i 1943–45.).[7]

Očekivali bismo da su takva postignuća mogla biti ostvarena u maksimalno povoljnim uvjetima rada tadašnje Klinike na Šalati. No povijesni dokumenti otkrivaju da su nestori hrvatske otorinolaringologije morali uz svoj svakodnevni stručni i znanstveni rad svladavati i niz drugih organizacijsko-egzistencijalnih problema, počevši od same gradnje kliničke bolnice na Šalati.

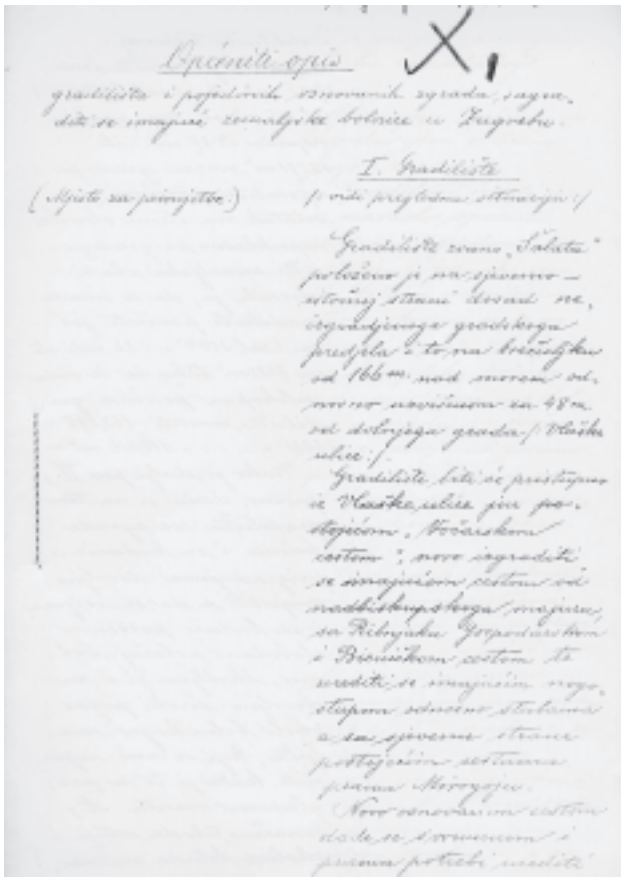
Nastojanja za gradnju Klinike na Šalati

S obzirom na neke suvremene intencije, u današnjem je trenutku itekako važno podsjetiti i prikazati s koliko su žara naši preci savladali zapreke gradnji kliničke bolnice na Šalati.[8] Početkom dvadesetog stoljeća pokrenuto je pitanje izgradnje zemaljske bolnice koja bi služila kao klinička bolnica budućega medicinskog fakulteta. Ali i to je pitanje nailazilo na niz teškoća i komplikacija. Projekt za tu bolnicu izradio je još za banovanja Khuena Héderváryja protomedik Josip Kallivoda, ali je Khuen spriječio izvedbu tog projekta. Kad je Khuen 1903.



Opis: I Sgrada uprave, II Sgrada kuhine i praone; III Strojarnica i desinfekcija; IV Staja i kolnica; V Ledvenica; VI Kapela; VII Sgrada za sestre i bolničarke; VIII Mrtvačnica i razudba; IX Paviljon za interne bolesti, muž. i žen. odjel; X Paviljon za kožne bolesti (Siphilis), m. i ž. odj.; XI Paviljon za kirurgiju; XII Sgrada za Roentgen i Finsen; XIII Paviljon za očne bolesti; XIV Paviljon za gynekologiju i rodilište; XV Paviljon za zarazne bolesti; XVI Paviljon za umobolne; XVII Vratar (Izvorni dokumenti pohranjeni u Odsjeku za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti HAZU u Zagrebu)

Slika 1. *Položajni nacrt kraljevske zemaljske bolnice iz 1908. godine*
Figure 1. *Positional plan of the royal territorial hospital from 1908*



Slika 2. *Opis gradilišta i pojedinih osnovnih zgrada »sagraditi se imajuće zemaljske bolnice u Zagreb« (Izvorni dokumenti pohranjeni u Odsjeku za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti HAZU u Zagrebu)*

Figure 2. *Description of the construction site and main buildings*

godine odstupio, ponovno je pokrenuto to pitanje. Za gradnju zemaljske bolnice osobito se zalagao tadašnji protomedik dr. Ignjat Thaller, koji je obišao niz modernih bolnica u Njemačkoj. Thaller je uspio pridobiti bana Raucha za gradnju zemaljske bolnice na Šalati, na zemljištu koje je u tu svrhu poklonio zagrebački nadbiskup dr. Antun Bauer. Slika 1. je preslik položajnog nacrta kraljevske zemaljske bolnice iz 1908. godine, a slika 2. je preslik prve stranice opisa gradilišta i pojedinih osnovnih zgrada »sagraditi se imajuće zemaljske bolnice u Zagrebu«. Svečano je 30. studenoga 1909. godine položen kamen temeljac za prijamnu zgradu koja je doskora i dovršena. Međutim ugarske vlasti dale su obustaviti daljnje radove pod izlikom da je teren puzav i da je na Šalati mnogo vjetrova. U dovršenoj zgradi (današnji Zavod za anatomiju) smješten je plemićki konvikt, uz to je sagrađena još jedna zgrada (današnja stara zgrada Dekanata) u kojoj je smještena gimnazija.

Neobično sporo je napredovala gradnja zgrade dječje i dermatološke klinike na Šalati, koja je tek nakon opetovanih urgencija profesorskog zbora i javnih protesta Zbora liječnika dovršena 1928. godine. Preseljenje Klinike za otorinolaringologiju na Šalatu zapravo je Šercerovo djelo.

U povodu pedesete godišnice Klinike Branimir Gušić piše: »U nastojanju da i naša klinika dobije svoje mjesto u krugu Medicinskog fakulteta na Šalati, gdje su već bili smješteni zavodi pretkliničkog studija, novi šef Klinike prof. dr. Ante Šercer uspijeva izboriti prostor u zgradi, gdje se Klinika i danas nalazi.«[9] Stari prostor Klinike u Draškovićevoj je napušten 1935. godine, a Klinika se preselila na Šalatu. Adaptacija i borba za životni prostor traje punih pet godina, pa tek uoči Drugoga svjetskog rata 1940. godine Klinika konačno dobiva određen profil. »Klinika je zaslugom svog mladog šefa, uvođenjem najnovijih operativnih metoda čvrsto stala u krug ostalih europskih institucija sveučilišnog ranga i kao žarište dalje izgradnje svoje discipline i kao poznat centar za odgoj novih specijalista, tada još toliko potrebnih našoj zemlji.« Neposredno prije Drugoga svjetskog rata Ante Šercer objavljuje u Liječničkom vjesniku rad »De re publica otorhinolaryngologica« u kojem obrazlaže svoju koncepciju suvremene otorinolaringološke klinike te prikazuje što je u Klinici na Šalati u tom smislu učinjeno.[10] U tom razdoblju Šercer snažno potiče i provodi znanstveni i stručni rad u Klinici. Primjerice, na majmunima vrši pokuse prenošenja skleroma. Velika kirurgija tumora glave i vrata, temelje koje je postavio još D. Mašek, znatno je proširena i modernizirana. Usporedo je razvijana rekonstrukcijska kirurgija. Đak klinike prof. dr. Ivo Čupar (Slavonski Brod 29. 9 1901. – Zagreb, 28. 9. 1981.) osnovao je Kliniku za čeljusnu kirurgiju. Bio je dekan Medicinskog fakulteta u Zagrebu u akademskoj godini 1949/50.[11] Njegov rad u našoj Klinici nastavio je Jurica Bocak, erudit i nadareni znanstveni radnik. Uoči samog rata u Klinici je uređena prva bešumna komora za ispitivanje sluha, koje se provodi s pomoću otoaudiona, prvog audiometra. U to je doba T. Dujmušić objavio prvi prilog govornoj audiometriji u nas. Odlaskom B. Banjanina i H. Freunda s Klinike zamro je rad na fonijatriji.

Od godine 1946. Šercer je predstojnik Odjela za bolesti uha, nosa i grla u zagrebačkoj Bolnici milosrdnih sestara, koju 1964. pretvara u sveučilišnu kliniku i vodi do 1966. Bio je redoviti profesor Medicinskog fakulteta u Zagrebu i dekan (1936–37. i 1943–45.). Prvi je od hrvatskih kliničara stekao medicinsko priznanje otkrićem nazotorakalnih refleksa, tumačenjem nastanka deformacija nosne pregrade i otoskleroze, plastičnim i rekonstruktivnim zahvatima nosa i uške. Bio je urednik za medicinu Hrvatske enciklopedije, glavni urednik Medicinske enciklopedije te enciklopedijskog djela Otorinolaringologija. Od 1930. do 1945. godine bio je član JAZU/HAZU.

Godine Drugoga svjetskog rata bile su za Kliniku na Šalati teške. U jednom je razdoblju u zgradi bila smještena ustaška vojarna.

Osvrt na zbivanja od 1945. do 1971. godine

Neposredno nakon rata predstojnik Klinike postaje Branimir Gušić (Zagreb, 6. 4. 1901. – 6. 7. 1975.). Medicinu je studirao u Zagrebu gdje je promoviran 1926. godine. Specijalizaciju otorinolaringologije počeo je u Zagrebu u Otorinolaringološkoj klinici, a nastavio u Pragu i Beču. Bio je dekan (akademske godine 1945/46; 1946/48; 1958/59;1959/60) i redoviti član Jugoslavenske, danas Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

Tijekom Drugoga svjetskog rata otvorena je Zakladna bolnica na Rebru, a u njoj otorinolaringološki odjel. Nakon rata Zakladna bolnica na Rebru dodijeljena je Medicinskom fakultetu. Preuzimanje ove bolnice značilo je organizacijske promjene na Fakultetu, pa su među inim oblikovana tri upravna odsjeka (Šalata, Rebro i Petrova).[12] Klinička bolnica Medicinskog fakulteta ostala je u sastavu Fakulteta do 1960. godine, iako je odvajanje od Fakulteta započeto već 1953. godine kada je izdana Osnovna uredba o upravljanju ustanovama sa samostalnim financiranjem.[13]

U povodu pedesete godišnjice zagrebačke otorinolaringološke škole 1971. godine akademik Gušić piše: »Trebalo je prije svega uhvatiti korak sa svjetskom naukom, ponovno steći svoje mjesto u međunarodnom naučnom svijetu, izboriti našoj otorinolaringologiji dolično mjesto u svjetskoj nauci.« Djelo-

mični uvid u rad Klinike u razdoblju u kojem je Gušić bio predstojnik omogućuju podaci da je uz izuzetno velik stručni rad, vrlo brojne obveze u dodiplomskoj i drugim oblicima nastave, obranjeno 16 doktorata znanosti, dovršeno 29 habilitacija te 18 profesura. Gušić je usmjeravao suradnike prema pojedinim supspecijalističkim dijelovima struke te tako stvorio uvjete za razvoj vrhunske otorinolaringologije prema obrascu vodećih klinika Europe i Amerike.[14] Asistenta Branka Femenića poslao je u Ameriku radi usvajanja novih otokirurških tehnika, a Mihajla Pražića u Englesku radi stjecanja iskustva potrebnog za oblikovanje audiološkog centra. Taj je centar otvoren 1954. godine u Draškovićevoj 19, a 1976. godine preseljen u novogradnju smještenu uz objekt Šalata 4 u kojem je Klinika. Obnovljen je rad u fonijatriji, a u području te struke njegovan holistički pristup te ostvarena suradnja s laringolozima i svim drugim strukama koje su relevantne za glas i govor. Krajina je boravio u Švedskoj usavršavajući zbrinjavanje tumora glave i vrata. U Gušićevu razdoblju dijelovi Klinike su građevinski u nekoliko navrata prilagođavani. Dobro je rješenje bila amfitetralna organizacija dječeg odjela sa ostakljenim pregradama tako da sestra može kontrolirati bolesnike iz svog radnog stola smještenog u središtu.

Sažeti prikaz temeljnih odrednica razvoja Klinike u razdoblju od 1971. do 1986. godine

U razdoblju od 1971. do 1986. godine predstojnik Klinike bio je prof. Zvonimir Krajina (Šibenik, 12.1.1923.). Krajina je bio dekan Medicinskog fakulteta (1975/78.) i rektor Sveučilišta u Zagrebu (1982/86.). Znanstvenim istraživanjima dao je brojne doprinose razvitku rinologije i alergologije u otorinolaringologiji, liječenju tumora glave i vrata te posebice rekonstrukcijskim zahvatima u grkljanu nakon odstranjenja zloćudnih tumora. Krajina je poticao timski rad u različitim područjima i problemima u struci, bio je pristupačan u stručnoj raspravi i poštivao je utemeljena gledišta suradnika. Publicirane radove, magisterije, doktorate i habilitacije suradnika doživljavao je kao osobni uspjeh. Svojim međunarodnim kontaktima omogućio je suradnicima brojne studijske boravke u inozemstvu te omogućio prenošenje najmodernijih dijagnostičkih i terapijskih postupaka iz vodećih svjetskih središta. Napose se brinuo da organizacijom znanstvenih i stručnih skupova te kontinuiranom edukacijom znanja i vještine koje je njegov tim usvojio budu dostupna drugim središtima. Krajina je u granicama raspoloživih sredstava modernizirao Kliniku. Izdvojen je i pregrađen novi operacijski trakt s tri dvorane, modernom sterilizacijom te ostalim nužnim prostorom. Poboljšani su uvjeti ležećim bolesnicima jer su velike sobe pregrađene u manje za tri do četiri bolesnika. Krajina je uz znatan napor prebrodio prvi veliki »udar« na Kliniku kada se iznenada u ljeto 1974. godine zgrada morala iseliti zbog »trusne ugroženosti«. Tada su poduzeti potrebni građevinski radovi u istočnom i zapadnom dijelu zgrade Šalata 4, pa je objekt u tim dijelovima stabilan. Radovi u središnjem dijelu nisu dovršeni jer je prije toga nužno izmjestiti ložionicu. Radi se zastarjeloj ložionici na kruto gorivo koja Šalatu onečišćuje čađom. Administracije Kliničkoga bolničkog centra Zagreb nisu nikada uložile dostatan napor da se izgradi zajednička ložionica na plin za objekte na Šalati, a to je uz izgradnju centralne stanice za medicinske plinove minimum za očuvanje ove kliničke jezgre.

Od 1986. do 1989. godine predstojnik Klinike bio je prof. Franjo Kosoković (Karlovac, 28. 9. 1924.), a potom od 1990/1991. godine prof. Radovan Subotić (Zagreb, 14. 12. 1927.). Od početka siječnja 1992. godine pročelnik Klinike je prof. Stjepan Simović (2.6.1939.). Ta razdoblja su preblizu da bi se učinio objektivan prikaz djelovanja triju zadnjih pročelnika.

Podsjetnik na zbivanja tijekom 1995. godine

Stoga želimo samo prikazati zbivanja s kraja 1995. godine kada su klinike na Šalati ponovno voluntaristički napadane te se predlagalo raseljavanje klinika u druge ustanove u kojima se objektivno nisu mogli steći ni minimalni dosegnuti uvjeti rada i razvoja na Šalati. Razlozi takvog egzodusa bili su nejasni i nikako u skladu s modernim koncepcijama razvoja otorinolaringologije i učinkovitih bolničkih sustava te po tome nema bitnih razlika prema recentnim nastojanjima nekih da se žrtvuje klinička jezgra Medicinskog fakulteta na Šalati. Simović je tada, zajedno s članovima svog tima, hrabro branio svoju Kliniku, njezinu opstojnost, kontinuitet i prednost danog razvoja na Šalati. No bitan je tada bio doprinos kardinala Franje Kuharića, koji se u jeku nastojanja da se Šalata isprazni uspeo na Šalatu 1. srpnja 1996. godine. Zapamćen je njegov boravak i razgovori s najteže bolesnom djecom na Hematološkom odjelu. Potom se kardinal osobnim pismom obratio predsjedniku Tuđmanu. Neposredno nakon toga prestalo se govoriti o raseljavanju kliničko-fakultetskog kompleksa Šalate.

Klinika za bolesti uha, nosa i grla od svog utemeljenja prije više od 80 godine vrši brojne zadaće vodeće stručne, nastavne i znanstvene institucije u Hrvatskoj i u regiji. To je institucija koja postavlja standarde stručnog rada u brojnim segmentima otorinolaringologije. Želimo i ovdje istaknuti da u brojnim područjima naše struke slične zadatke vrši Klinika u Kliničkoj bolnici Sestara milosrdnica. U proteklih desetak godina Klinika na Šalati bitno je unaprijedila brojna područja rada, primjerice: razvojem poštednih postupaka u bolesnika sa zloćudnim tumorima grkljana te tumorima u drugim dijelovima glave i vrata, posebice kirurškim zahvatima primjenom lasera; primjenom najmodernijih rekonstrukcijskih postupaka u kirurgiji glave i vrata; primjenom suvremenih postupaka odstranjenja tumora u teško pristupačnim područjima glave i vrata te razvijanjem i primjenom komprehenzivnih postupaka liječenja uznapredovalih tumora glave i vrata. Nadalje, dobri rezultati afirmiraju Kliniku kao vodeću ustanovu za endoskopske kirurške postupke u području paranazalnih sinusa, u graničnim područjima sinusa prema oku i mozgu te u području endoskopske kirugije grkljana i endoskopske fonokirurgije. U Klinici djeluju afirmirani kirurzi plastično-rekonstrukcijske te estetske kirurgije glave i vrata. Bitno je obogaćena dijagnostika i liječenje bolesti grkljana. Klinika je povratila ugled odlične institucije za kirurško liječenje štitnjače. Uspostavljeni su standardi komprehenzivne obrade i liječenja komunikacijskih bolesti iz domene otorinolaringologije i suradnih struka. U Klinici se primjenjuju najsloženiji otokirurški postupci, primjerice pužnički usadak, te provodi rehabilitacija bolesnika nakon implantacije pužničkog usatka. Iako postoji recentni nedostatak osnovne opreme, citološki laboratorij funkcionira kao standard rada u citologiji u području uha, nosa i grla te glave i vrata. U tom su razdoblju, nadalje unaprijeđena područja fonijatrije te audio-vestibulologije. U Klinici djeluju referalni centri Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za fonijatriju i audiologiju. Razvijane su moderne komunikacijske tehnologije, pa je tako prvi put u svijetu 1998. godine primijenjena trodimenzionalna kompjutorizirana telekirurgija nosa i sinusa. Stoga u Klinici djeluje referalni centar za kompjutoriziranu kirurgiju u otorinolaringologiji i telekirurgiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. U svim tim područjima osim implementacije recentnih svjetskih znanja postoje publicirani znanstveni radovi djelatnika Klinike, od kojih su neki ocijenjeni bitnim razvojnim doprinosima i izvan naše zemlje. U brojnim područjima rada organizirani su međunarodni skupovi, a materijal takvih skupova publiciran. Dvoje djelatnika klinike su aktivni članovi ORLAS-a (Santa Večerina Volić i Ivica Klapan), a dva umirovljena djelatnika su počasni članovi (Zvonimir Krajina i Radovan Subotić).

Zaključno razmatranje

Iako Klinika, poštujući razvojne programe koji su prirodni nastavak respektabilne povijesti, te u skladu s kreativnim potencijalima njezinih djelatnika i stručnim i znanstvenim standardima unutar Europske unije, sada djeluje u skučenim uvjetima, recentno nam nije bilo ponuđeno prihvatljivo rješenje koje poštuje vrijednosti ostvarene u našoj radnoj sredini. Dapače, ponovno smo se morali oduprijeti nametanju neprihvatljivoga, smatrajući to ne samo obvezom prema našim bolesnicima, studentima, specijalizantima, brojnim suradnicima i prijateljima Klinike već i prema našim utemeljiteljima.

Prihvatljivim, to jest razumnim i realnim ulaganjima moguće je lako riješiti goruće probleme Klinike te izgraditi liftove, urediti i opremiti modernu intenzivnu njegu, dislocirati i modernizirati ložionicu i opremiti centralnu stanicu za medicinske plinove. Nadalje, bilo bi poželjno inspiriranim arhitektonskim rješenjem oblikovati toplu spojnicu zgrade Klinike i zgrade Audiološkog i Fonijatrijskog centra, a ujedno bi se mogao dobiti dodatni kvaliteni prostor za razne moderne sadržaje namijenjene podizanju komfora bolesnika, djelatnika i studenata. Time bi Klinika dobila dio nužnih uvjeta za daljnji kontinuirani razvoj, primjeren njezinu respektabilnom povijesnom razvoju te sadašnjoj vrijednosti u hrvatskoj, europskoj i svjetskoj otorinolaringologiji.

Recentno se nude planovi izgradnje »istočnog češlja« na Rebru te preseljenje Klinike na Rebro. Tim planovima i predloženim rješenjima za našu Kliniku stručni kolegij Klinike je višekratno dao negativnu ocjenu kada je projekt *post hoc* postao dostupan. Nijedan član naše Klinike nije konzultiran pri oblikovanju tog projekta, a to nije primjereno. Samo struka, ponajprije na tragu europskih standarda, poznaje razvojne pravce i potrebe svojih vrhunskih radilišta. Samo iz struke može nastati poticaj za autorska inovativna i kreativna rješenja razvojnih uvjeta i napretka. Razvojni programi naše Klinike višekratno su pozitivno ocijenjeni od različitih stručnih tijela, pa i stručnih tijela Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Dostatno je znano da samo eksperti poznaju specifične odrednice i razvojne obveze svojih područja. Braneći svoje pravo i dužnost utjecaja na oblikovanje razvojnih pravaca struke, Klinika se i danas pokazala dostojnom svoje povijesti.

LITERATURA

1. *Belicza B.* Osnivanje i otvorenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U: Čečuk LJ, Belicza B, Škrbić M, ur. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb: Stvarnost; 1984;13–33.
2. *Mašek D.* Opseg i važnost oto-rino-laringologije. Liječ vjesn 1922;44:1–6.
3. *Mašek D.* Gjuro Catti – prvi jugoslavenski otolaringolog. Liječ vjesn 1923;45:503–6.
4. *Škrobonja A, Manestar D.* Dr. Catti, slike iz života jednog riječkog liječnika. Rijeka: Edit, 1999.
5. *Šercer A.* Uređaj i organizacija oto-rino-laringološke klinike u Zagrebu. Liječ vjesn 1926;48:639–51.
6. *Krajina Z.* Predstojnici otorinolaringološke klinike na Šalati. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; 2001;10–9.
7. *Padovan I.* Život i djelo Ante Šercera. U: Lasić S, Pušek T., ur. Biblioteka Znameniti Hrvati. Zagreb: Globus, 1997.
8. *Glesinger L.* Borba za Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U: Čečuk LJ, Belicza B, Škrbić M, ur. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb: Stvarnost; 1984;7–12.
9. *Gušić B.* U povodu pedesete godišnjice zagrebačke otorinolaringološke škole. Saopćenja (Pliva, Zagreb) 1972;15:211–22.
10. *Šercer A.* De re publica otorhinolaryngologica. Liječ vjesn 1941;63: 179–93.
11. Ivo Čupar 1901–1981. U: Ikić D, ur: Spomenice preminulim akademicima, Razred za medicinske znanosti JAZU, sv. 18. Zagreb: JAZU 1983.
12. *Žitko J.* Pravna organizacija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od oslobođenja 1945. do 1983. godine. U: Čečuk LJ, Belicza B, Škrbić M, ur. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb: Stvarnost; 1984; 47–61.
13. Osnovna uredba o upravljanju ustanovama sa samostalnim financiranjem. Službeni list FNRJ 1953;51:638–43.
14. *Krajina Z, Subotić R.* Povijesni razvoj otorinolaringologije u Republici Hrvatskoj. U: Krajina Z, Poljak Ž, ur. Otorinolaringologija u Hrvatskoj. Zagreb: Klinika za bolesti uha, nosa i grla i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; 2001;133–40.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

O SINDROMU IZNENADNE DOJENAČKE SMRTI (SIDS) U REPUBLICI HRVATSKOJ

ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME IN THE REPUBLIC OF CROATIA

Poštovana urednice,

U Liječničkom vjesniku br. 9–10 (rujan – listopad) 2003. pozornost mi je privukao naslov »Sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS) u Republici Hrvatskoj«.[1] Razlog je tomu što je iznenadna smrt dojenčadi i jedan od znatnijih problema u sudskomedicinskoj praksi. S obzirom na činjenicu da je riječ o iznenadnoj smrti dotad zdravog dojenčeta, utvrđivanje uzroka smrti ponajprije pripada u djelatnost forenzičara.

Objavljivanje ovoga rada valja u svakom slučaju pozdraviti, i to iz barem dvaju razloga. Prvi je razlog, koji i autori navode, što se u nas o problemu smrtnosti dojenčadi uistinu premalo objavljivalo.

Drugi je pak razlog što su autori u sažetu obliku uspjeli vrlo dobro prikazati relevantne literaturne podatke o epidemiološkim i etiološkim čimbenicima povezanim s iznenadnom smrti dojenčadi.

Nužno je naglasiti da dijagnosticiranje iznenadne smrti dojenčadi nije jednostavno jer se ono utvrđuje na indirektan način. To znači da u svakom pojedinom slučaju obducent mora isključiti bilo koji drugi mogući uzrok smrti pa tek tada zaključiti da je riječ o iznenadnoj smrti dojenčeta. Drugim riječima, dijagnoza ne označava neko posebno patološkoanatomsko stanje *sui generis,* već samo činjenicu da je došlo do iznenadne smrti dotad zdravog dojenčeta.

Dok će čitatelja rada potpuno zadovoljiti navedeni literaturni pregled, to se za metodu i rezultate rada ne bi moglo ustvrditi. Autori su se koristili podacima »iz statističkog izvješća o smrti Državnog zavoda za statistiku i potvrda o smrti« prema kojem je u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2001. u 22 slučaja registrirana iznenadna smrt dojenčadi. Prema navodima autora, od spomenuta 22 smrtna slučaja čak u 9 slučajeva obdukcija nije izvršena, već je dijagnoza postavljena na osnovi mišljenja mrtvozornika. Ono što rezultate rada čini, najblaže rečeno, problematičnima jest činjenica da su u slike 1–3. u grafičkom prikazu autori uključili i 9 smrtnih slučajeva kod kojih obdukcija nije izvršena pa je, objektivno, patoanatomski nalaz nepoznat u oko 40% istraživanih slučajeva.

O dijagnosticiranju iznenadne smrti dojenčadi prethodno je već bilo riječi. Valjalo bi još navesti da je sa sudskomedicinskoga gledišta patologija novorođenčadi i dojenčadi u mnogim detaljima znatno kompliciranija od one u odraslih, a to se ponajprije odnosi na isključenje postojanja nasilne smrti. Upravo je stoga nužno znatno iskustvo u sudskomedicinskoj praksi da bi se mogla objektivno dijagnosticirati iznenadna smrt dojenčeta.

Apsolutno se priklanjam mišljenju autora da bi bilo svakako potrebno u budućnosti provesti »prospektivno istraživanje« ovog oblika smrtnosti dojenčadi s obveznim uključenjem iskusnog forenzičara.

Prof. dr. Dušan Zečević

LITERATURA

1. *Kralik S, Grgurić J, Rodin U.* Sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS) u Republici Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2003;125:251–4.

KAMENCI PROSTATE

PROSTATIC LITHIASIS

Cijenjena gospođo urednice!

Prisutnost kamenaca prostate poznata je više stotina godina. To stanje opisali su Donatus 1586. godine i Pohl 1737. godine. Od tada mnogi autori opisuju morfologiju i kemijski sastav korpora amilacea i kamenaca prostate.[1]

Iako su kamenci prostate česta pojava, točni navodi o njihovoj učestalosti su nepoznati, budući da je većina kamenaca malena, asimptomatska i teško se otkrivaju fizikalnim pregledom.[2] U većini slučajeva kada su simptomi prisutni, oni su obično nespecifični. Većina se kamenaca otkriva slučajno, i to obično radiološkim ispitivanjem donjeg dijela urinarnog trakta iz nekoga drugog razloga. Prostatične kalcifikacije često se nalaze tijekom ultrazvučnog pregleda prostate.[3]

Incidentalni nalaz prostatične litijaze čest je dijagnostički i terapijski problem, budući da nije jasno jesu li prostatične kalcifikacije udružene s upalom, hiperplazijom ili karcinomom prostate.[4] U većini slučajeva benigne hiperplazije prostate kamenci su lokalizirani u komprimiranom potisnutom dijelu pravog tkiva prostate neposredno uz masu adenoma.[5] Kamenci su slučajni nalaz i kod karcinoma prostate. Patohistološkim ispitivanjem nađeno je da je većina kamenaca udružena s upalnim promjenama. Prostatični acinusi s kroničnim upalnim infiltratom koji sadržava limfocite i histiocite u bliskoj su povezanosti s prostatičnom litijazom.[6] Nije poznato da li upala ima primarnu ulogu u stvaranju prostatičnih kamenaca ili je upala samo sekundarna komplikacija.[7–9]

Geramoutsos i suradnici[10] su u 1374 mlađa muškarca ultrazvučnim pregledom prostate selekcionirali njih 101 s prostatičnom litijazom. Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe prema tipu prostatičnih kamenaca: tip A, maleni i multipli te tip B, veći i grubljи.[11] Kamenci tipa A su nađeni u 71,3%, a tipa B u

28,7%. Kamenci tipa B su češće udruženi sa simptomima sindroma kroničnog prostatitisa/kronične bolnosti u zdjelici (engl. chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS) (χ^2-test, p=0,007/p=0,018). Kronični prostatitis nađen je u 28,7% bolesnika s prostatičnom litijazom i značajna je korelacija velikih kamenaca tipa B i kroničnog prostatitisa. Male i multiple kalcifikacije prostate su normalan, često incidentalni ultrazvučni nalaz. Nisu patološki entitet, nego su rezultat starenja. Ipak, veći prostatični kamenci mogu biti povezani s upalom i zahtijevaju daljnju evaluaciju i, ako je moguće, liječenje. Intraprostatični refluks mokraće ima ključnu ulogu u procesu upale udružene s prostatičnom litijazom.[6] Devedeset posto bolesnika s prostatičnom litijazom bez nalaza znakova kroničnog prostatitisa (leukociti i/ili pozitivna kultura eksprimata prostate ili sperme) potpuno je asimptomatsko.[10]

Gotovo polovica (48,3%) prostatitisa je klasificirana kao NIH IIIB kategorija.[10] Po definiciji, odsutnost mikroorganizama i leukocita u eksprimatu prostate ili spermi upućuje na neupalni proces kao uzrok simptoma. Mehanizam IIIB sindroma kronične bolnosti zdjelice (prije zvanog »prostatodinija«) ili sindroma bolnosti muške uretre moguća je uretralna hipertonija posredovana povećanom adrenergičkom stimulacijom.[12] Također je upitno je li prisutnost leukocita u eksprimatu prostate ili u spermi pouzdan biljeg upalnog procesa. Isto tako, broj leukocita u velikom vidnom polju sedimenta iscjetka prostate ili sperme, koji se u literaturi smatra značajnim varira od 2 do 20 stanica.[13] Uobičajena granica je 10 leukocita, ili još bolje 15 leukocita radi poboljšanja specifičnosti testa.[14,15] Ipak, nemoguće je isključiti upalu prostate samo na osnovi odsutnosti leukocita u prostatičnom sekretu. Biopsija prostate i patohistološko ispitivanje daju definitivnu dijagnozu. Ipak, to je agresivna i neetična pretraga u bolesnika s inače blagim smetnjama. Manje invazivna pretraga je ispitivanje proinflamacijskih citokina u eksprimatu prostate ili u spermi bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa/kronične bolnosti zdjelice.[16] Sljedeća manje invazivna pretraga je kolorni Doplerski ultrazvuk, kojim je moguće utvrditi u slučaju kroničnog prostatitisa povećan protok krvi kroz prostatičnu kapsulu i parenhim.[17]

Kamenci prostate tipa A su lobularni i ponajprije su sastavljeni od natrija, sumpora, fosfora, kalcija i cinka, i nastaju apozicijom i kalcifikacijom korpora amilacea. Nasuprot tomu, prostatični kamenci tipa B su veći, multifasetni i uglavnom su u prostatičnim duktusima. Patohistološkim ispitivanjem je utvrđeno da su kamenci unutar prostatičnih acinusa udruženi s kroničnim upalnim infiltratom s limfocitima i histiocitima, dok veći kamenci mogu uzrokovati dilataciju prostatičnih duktusa i gubitak epitelnih stanica te konačno, intraprostatičnu fibrozu.

Prostatična litijaza je povezana s dobi, i muškarci iznad 40. godine života imaju češće prostatične kamence tipa A.[7,10]

Dr. sc. Silvio Altarac
Urološki odjel Opće bolnice Zabok

LITERATURA

1. *Thomas BA, Robert JT.* Prostatic calculi. J Urol 1927;18:470–93.
2. *Fox M.* The natural history and significance of stone formation in the prostate gland. J Urol 1963;89:716–27.
3. *Leader AJ, Queen DM.* Prostatic calculous disease. J Urol 1958;80:142–7.
4. *Cristol DS, Emmett JL.* Incident of coincidence prostatic calculi, prostatic hyperplasia and carcinoma of prostate gland. JAMA 1944;124:646–7.
5. *Young HD.* Prostatic calculi. J Urol 1934;32:660–709.
6. *Moore RA.* Morphology of prostatic corpora amylacea and calculi. Arch Pathol 1936;22:22–40.
7. *Sondergaard G, Vetner M, Christensen PO.* Prostatic calculi. Acta Path Microbiol Immunol Scand 1987;A95:141–5.
8. *Meares EM.* Infection stones of the prostate gland. Urology 1974;4:560–6.
9. *Finckle AL.* Genito-urinary tract infection, prostatic calculi and carcinoma of the prostate. J Urol 1954;71:67–81.
10. *Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, Thanou V, Liagka D, Siamblis D, Barbalias G.* Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. Eur Urol 2004;45:333–8.
11. *Vilches J, Lopez A, De Palacio L, Munoz C, Gomez J.* SEM and X-ray microanalysis of human prostatic calculi. J Urol 1982;127:371–3.
12. *Barbalias GA.* Prostatodynia or painful male urethral syndrome? Urology 1990;36:146–53.
13. *Doble A.* Chronic prostatitis. Br J Urol 1994;74:537–41.
14. *Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ.* Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic control. J Urol 2003;170:818–22.
15. *Nickel JC.* Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, ur. Campbell's Urology, 8. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2002, str. 603–30.
16. *Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA i sur.* Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol 2003;2(Suppl 2):1–4.
17. *Cho IR, Keener TS, Nghiem HV, Winter T, Krieger JN.* Prostate blood flow characteristics in the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. J Urol 2000;163:1130–3.

In memoriam
Obituaries

Prim. dr. Nada Zenić
(1. 7. 1926. – 31. 12. 2003.)



31. 12. 2003. nenadano nas je napustila istaknuta reumatologinja Nada Zenić, bivša ravnateljica Zavoda za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju »Dr. Drago Čop« u Zagrebu. Rođena je 1. srpnja 1926. u Mariboru gdje je u skladnoj obitelji provela djetinjstvo. Odmah nakon okupacije Jugoslavije u travnju 1941. njezina je obitelj protjerana iz Maribora pa se sklonila u Karlovcu, gdje je dr. Zenić završila gimnaziju i maturirala. Nakon II. svjetskog rata upisala je studij medicine u Zagrebu. Pošto je diplomirala, radila je 1957–1962. kao liječnik opće medicine u Dubravama u blizini Vrbovca gdje je svojom savjesnošću i požrtvovnošću stekla povjerenje i ljubav svojih bolesnika, a kao priznanje za taj rad nagrađena je Medaljom zasluga za narod.

1. lipnja 1962. primljena je na specijalizaciju fizikalne medicine i rehabilitacije u spomenutom zavodu u Zagrebu, u Mihanovićevoj ulici 3, gdje će provesti sav svoj radni vijek (izuzev dva privremena boravka u Alžiru i Libiji u okviru međunarodne tehničke suradnje, 1963. i 1969. godine). Specijalistički ispit položila je 8. lipnja 1966, 13. listopada 1976. dodijeljen joj je naziv primarijusa, a nakon umirovljenja prim. Hermana Juraka imenovana je 1. srpnja 1978. ravnateljicom Zavoda za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Zagrebu. Na toj je dužnosti ostala do umirovljenja 30. lipnja 1990.

Kao ravnateljica uspješno je vodila spomenuti zavod, uvijek imajući pred očima dobrobit bolesnika i korektan rad liječnika. Podupirala je svaku zamisao za poboljšanje rada u zavodu, svaku prigodu za daljnje stručno usavršavanje svojih suradnika upućujući ih na naše i inozemne stručne sastanke i kongrese, kao i na poslijediplomske studije. Prihvatila je živu suradnju sa Zavodom za reumatske bolesti u KBC-u Rebro u poslijediplomskoj nastavi iz reumatologije, pa se pretežni dio praktične nastave izvodio u Zavodu u Mihanovićevoj ulici uz sudjelovanje gotovo svih njezinih suradnika. Poslijediplomska nastava iz reumatologije u okviru studija Opće medicine provodila se teorijski i praktično u njezinu zavodu, uz suradnju nekih kolega s Rebra. Time je zavod kojemu je ona bila na čelu stekao neprolaznu zaslugu za pokretanje i održavanje spomenute nastave koja bez Nade Zenić, njezinih suradnika i prostora u ono vrijeme ne bi bila moguća.

Dr. Zenić bila je i osobno uključena u spomenutu nastavu te se ni na dužnosti ravnatelja nije odrekla aktivna stručnog rada. Sudjelovala je na svim našim stručnim i znanstvenim skupovima, u Hrvatskoj i izvan nje, gdje je sama ili zajedno sa suradnicima održala brojna predavanja, bila sudionikom brojnih usklađenih diskusija te objavila niz radova. Osobito se bavila problematikom degenerativnih bolesti zglobova (napose na šakama) i ispitivanjem djelovanja novijih protuupalnih lijekova. U Reumatološkoj sekciji našega Liječničkog zbora i u uredništvu časopisa »Reumatizam« obnašala je niz dužnosti. Za svoj rad primila je tijekom vremena brojna priznanja (Orden rada sa zlatnim vijencem, Povelju Udruženja reumatologa Jugoslavije, mnoge diplome i zahvalnice).

Kao ravnateljica Zavoda obilježila je jedno važno razdoblje njegova postojanja i djelovanja. Dodamo li tomu i njezin stručni i reumatološko-društveni rad, bila je i ostat će nezaboravna značajna osobnost u razvoju naše reumatologije. Ali ono što će uspomenu na nju svima nama učiniti još trajnijom jest njezina ličnost, njezin uvijek vedri duh, toplo srce, iskreno prijateljstvo i nadasve nepokolebljiva i nesebična kolegijalnost.

Kad je Zavod za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju slavio 50. obljetnicu rada, Nada je iscrpno prikazala njegov historijat, a na kraju napisala ovo: »Prisjetimo se sa zahvalnošću Drage Čopa koji je osnovao naš zavod i našu reumatologiju, izrazimo priznanje i zahvalnost radnicima našeg zavoda i budimo svjesni društvene i moralne obveze da taj zavod i dalje razvijamo i usavršavamo jer to od nas očekuju i naši bolesnici i čitava zajednica.« U tim se riječima zrcali njezina osobnost, njezin karakter, lik kao liječnika, ukratko sva njezina profesionalna djelatnost.

Nedostajat će nam jako, jer smo je voljeli i poštovali. Ali rastanak od nje ipak je samo fizički. U duhu i u našim mislima ostat će Nada Zenić trajno prisutna.

Theodor Dürrigl

Prim. dr. sc. Ranko Rišavi
(30. 10. 1947. – 6. 2. 2004.)



Dana 10. veljače 2004. oprostili smo se od uglednog liječnika prim. dr. sc. Ranka Rišavog, otorinolaringologa, dobrog stručnjaka i znanstvenika.

Prim. dr. sc. Ranko Rišavi rođen je 30. listopada 1947. godine u Zagrebu, gdje je završio osnovnu školu. Realnu gimnaziju završio je u Zemunu. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu diplomirao je 1973. godine kao odličan student. Pripravnički liječnički staž obavio je u Zagrebu i položio stručni ispit. Specijalizaciju iz otorinolaringologije obavio je u Klinici za bolesti uha, nosa i grla Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Poslijediplomski studij iz otorinolaringologije i cervikofacijalne kirurgije završio je godine 1977. Specijalistički ispit položio je 1980. Magistarski rad »Timpanometrija i testovi zamora u osoba s normalnim sluhom« obranio je u Klinici za bolesti uha, nosa i grla Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i stekao zvanje magistra medicinskih znanosti. Godine 1981. dobio je Šercerovu nagradu za znanstvenoistraživački rad na području otorinolaringologije i cervikofacijalne kirurgije. Zvanje doktora medicinskih znanosti postigao je 1984. godine na Sveučilištu u Zagrebu obranom disertacije »Rinomanometrija i pletizmografija u osoba s nosnom opstrukcijom«. U zvanje višeg znanstvenog suradnika izabran je 1988. godine, a u zvanje primarijusa 1990.

Godine 1994. imenovan je pročelnikom Dječjeg odjela Klinike za bolesti uha, nosa i grla Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Ovu dužnost obavljao je do smrti 2004. godine. Rado se prihvatio dužnosti pročelnika dječjeg odjela. Volio je djecu i ona su voljela njega. U radu s djecom i mladima potpuno su došle do izražaja dobre osobine njegove ličnosti kao što su požrtvovnost, strpljivost, vedrina i blagost. S velikom obzirnošću i pažnjom obraćao se djeci, roditeljima i svima koji su od njega tražili pomoć. Posebno se bavio alergijom dječje dobi u području otorinolaringologije.

Studirao je dijagnostiku i funkcionalnu kirurgiju nosa i paranazalnih sinusa, posebno u pilota s barotraumatskim poremećajima za vrijeme letenja. U tom smislu zapaženo je njegovo predavanje održano na Trećem hrvatskom simpoziju zrakoplovne medicine s međunarodnim sudjelovanjem, održanom u Zagrebu 1999. godine. Detaljno je opisao nastanak barotraume uha i paranazalnih sinusa zbog stečenih zapreka disanju na nos. Među prvim zrakoplovnim liječnicima otorinolaringolozima u Hrvatskoj opisao je funkcionalni endoskopski pristup kirurgiji sinusa u pilota poslije doživljenih barotraumatskih poremećaja.

Njegovao je dodiplomsku nastavu sa studentima medicine i znanstvenoistraživački rad u klinici. Kao čovjek, kolega Rišavi bio je ljubazan, otvoren i direktan. Poštovao je etičke i humane principe. Bio je kritičan, ali do kraja korektan. Umro je u 57. godini života. Rano su mu uskraćene brojne godine života i rada u kojima je znanjem, savješću i ljudskim razumijevanjem tuđih briga i nevolja mogao pomagati malim bolesnicima i drugima koji su od njega tražili pomoć.

Usavršavao se na Mayo klinici u SAD-u te u Škotskoj, Austriji, Nizozemskoj, Njemačkoj i Švedskoj. Sudjelovao je referatima na mnogim domaćim i međunarodnim stručnim otorinolaringološkim sastancima, simpozijima i kongresima. Bio je član Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva otorinolaringologa i cervikofacijalnih kirurga, Hrvatske liječničke komore, Odbora zrakoplovne medicine Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatskog društva telemedicine, Međunarodnoga rinološkog društva (IRS), Europskoga rinološkog društva (ERS), Nizozemskog društva alergologa (HSA) i Američkoga rinološkog društva (ARS). Objavio je 65 stručnih i znanstvenih radova u domaćim i stranim časopisima. Od objavljenih znanstvenih radova u stranim časopisima, dvanaest ih je indeksirano u Current Contents (CC) i četiri u Social Sciences Citation Index (SSCI).

Prim. dr. sc. Ranko Rišavi imao je srce za roditelje, za obitelj, za hrvatsku domovinu, za prijatelje i bolesnike. Ostavio nam je svoj bogati stručni put.

Neka mu je laka hrvatska gruda!

Prim. dr. sc. Igor Jelčić

Doc. dr. sc. Ivan Jančuljak
(1933. – 2003.)



S dubokom boli oprostili smo se od svog umirovljenog djelatnika, docenta dr. Ivana Jančuljaka. Docent Jančuljak bio je jedan od osnivača Odjela za patologiju i sudsku medicinu Kliničke bolnice u Osijeku i Studija medicine u Osijeku koji je prethodio Medicinskom fakultetu.

Docent Jančuljak rođen je u Sarajevu 1933. godine. Osnovnu školu i gimnaziju pohađao je u Osijeku, a medicinski fakultet završio je u Zagrebu 1960. godine. Radio je u Domu zdravlja Valpovo. Godine 1963. dolazi na Odjel za patologiju kao specijalizant za sudsku medicinu, a 1965. odlazi na specijalizaciju u Zagreb. Iako dvije i pol godine specijalizant za sudsku medicinu, dr. Jančuljak se odlučio i za patološku anatomiju, naslutivši prijeku potrebu patoanatomskog rada u osječkoj bolnici, koja se u to doba živo razvijala u pojedinim bolničkim odjelima.

Godine 1968. dr. Jančuljak se vratio u Osijek s dvije završene specijalizacije, iz patologije i sudske medicine, i završenim postdiplomskim studijem iz citodijagnostike. Povratkom dr. Jančuljaka u Osijek formira se histološki laboratorij s parafinskom tehnikom pripremanja preparata, fotolaboratorij, počinje se s redovitim kliničkopatološkim sastancima, preuzima se kompletni dijagnostički materijal operativnih i konzervativnih odjela koji se do tada obrađivao u Zagrebu, počinje se s brzom intraoperacijskom dijagnostikom, a formira se i laboratorij za citodijagnostiku.

Za vrijeme njegova rukovođenja Odjelom izgrađena je 1971. nova zgrada Odjela za patologiju i sudsku medicinu, u ono vrijeme suvremen i funkcionalan prostor koji je omogućio daljnji razvitak struke. Godine 1971. obranio je magistarski rad, a 1976. doktorsku disertaciju u kojoj je istraživao promjene sluznice u okolici žučnih kamenaca i njihov odnos s karcinomom želuca. Bio je jedan od rijetkih doktora znanosti u osječkoj bolnici u to vrijeme.

Dr. Jančuljak bio je aktivan i u nastavnome radu. Predavao je na Srednjoj i Višoj medicinskoj školi. 1977. izabran je u zvanje docenta, a 1982. u zvanje izvanrednog profesora na Katedri za sudsku medicinu Pravnog fakulteta u Osijeku. Mi, studenti prve generacije Studija medicine u Osijeku, sjećamo ga se kao jednog od utemeljitelja i organizatora nastave u adaptiranim prostorima u Tvrđi koji su tijekom godina prerasli u nastavnu bazu pretkliničkih predmeta. Izabran je u zvanje docenta na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu za potrebe nastave Studija medicinu u Osijeku 1981. godine.

Zbog narušenog zdravlja docent Jančuljak povukao se u mirovinu 1984. godine, povremeno se pojavljivao na sudu kao sudskomedicinski vještak, živio je mirno i povučeno. Bolest ga je s vremenom sve više umarala i izolirala od okoline. Umro je 5. listopada 2003.

Doc. dr. sc. Branko Dmitrović

Dr. Zvonimir Hrečkovski
(16. 5. 1931. – 10. 1. 2004.)



Nihil est annis velocius (ništa nije brže od godina!). Dum spiro spero (dok dišem, nadam se!), a onda: Media vita in morte sumus (usred života smo u smrti!). Koliko istine i koliko podudarnosti sa životom i smrti našeg kolege i prijatelja doktora Zvonka Hrečkovskog, vrsnog kirurga-traumatologa, čovjeka široke naobrazbe, enciklopedijskog znanja, vedrog i otvorenog duha, druželjubivog i nesebičnog ljubitelja prirode, života i ljudi.

Rođen je u Vranovcima, gimnaziju završio u Slavonskom Brodu, a medicinski fakultet u Zagrebu 1961. g. od kada je zaposlen u Medicinskom centru Slav. Brod. Sedam godina poslije završava specijalizaciju iz opće kirurgije te od 1969. g. postaje voditelj traumatološkog odjela. Kao precizan dijagnostičar i odličan operater racionalno je, ali optimistično pristupao svakom bolesniku, neumorno i svakodnevno boreći se za život i zdravlje tisuća ljudi. Govorilo se: »Pazi se, jer ako padneš i polomiš se, samo te Rus može sastaviti.«

Svi pamtimo njegov glasni nastup, neposrednost u kontaktu, markantnu, temperamentnu pojavu i poseban dojam osobnosti koji su ulijevali (straho)poštovanje kod sugovornika, ali u biti, tj. u dubini duše krila se topla ljudska narav i neizmjerna senzibilnost.

Odgojio je generacije vrsnih kirurga, ali i medicinskih sestara i tehničara. Bio je primjer kirurga staroga kova: kirurga-vojnika, a bez predrasuda je prihvaćao i uvodio nove metode liječenja, neprekidno se osobno usavršavajući uz prijenos znanja i iskustava na mlađe kolege. U Domovinskom ratu, unatoč poznim kirurškim godinama svojom požrtvovnošću i stručnošću bio je uzor i učitelj ratne kirurgije mnogim kolegama sa zagrebačkih klinika na ispomoći u Slavonskom Brodu. Svoja iskustva i znanje iznosio je i bio zapažen na stručnim sastancima u zemlji i inozemstvu. Umirovljen je 1996. g.

Posebna stranica njegova života pripada, reklo bi se, zemlji, a pri tome se misli na lov, vinogradarstvo, podrumarstvo (enologija) kojima se bavio u slobodno vrijeme s osobitom strašću, dostojanstvom i velikim znanjem.

Život i smrt našega kolege i prijatelja najbolje potvrđuje istinitost one: »Čovjek ne živi za sebe i ne umire za sebe…« Zaista, rijetko je moguće susresti tako zanimljivog sugovornika, dobrog prijatelja, stručnog i ugodnog suradnika, sveznadara… A: »Omne rarum carum« (Sve rijetko smatra se vrijednim!).

Dr. Dominik Pehar

112. GODIŠNJA SKUPŠTINA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Zagreb, 28. veljače 2004.

Redovita je skupština Hrvatskoga liječničkog zbora održana u subotu, 28. veljače 2004. godine s početkom u 11 sati, u zgradi Hrvatskoga liječničkog doma u Šubićevoj ulici.

Nakon svečanoga otvaranja rada Skupštine, u kojem su izvođenjem državne i liječničke himne te kraćeg programa sudjelovali Zagrebački liječnici pjevači HLZ-a, radni je dio sjednice počeo u 11.45.

Jednoglasno je prihvaćen prijedlog za članove Radnoga predsjedništva u sastavu:

1. dr. Mira Mlinac Lucijanić (Podružnica Karlovac),
2. dr. Miljenko Vukoja (Podružnica Požega),
3. dr. Ana Matoš (Podružnica Vukovar),
4. dr. Viktorija Bradić (Podružnica Zagreb, rizničarka HLZ-a),
5. dr. Željko Metelko (Podružnica Zagreb, predsjednik Stručnog savjeta HLZ-a).

Sjednici je predsjedavao prof. dr. Željko Metelko.

Redovitu skupštinu ove godine čini 246 delegata, od kojih je u dvorani bilo prisutno 148 (potreban kvorum – 124). Prema tome je rad Skupštine bio pravovaljan.

Glasovima je nazočnih delegata jednoglasno i bez dopuna prihvaćen predloženi dnevni red:

1. Izbor Radnog predsjedništva
2. Izbor ovjerovitelja zapisnika
3. Izvješća o proteklome radu:
   a) Riječ predsjednika;
   b) Izvješće glavnog tajnika;
   c) Izvješće Povjerenstva za gospodarska pitanja;
   d) Izvješće Povjerenstva za međunarodnu suradnju;
   e) Izvješće Povjerenstva za stručna društva;
   f) Izvješće Povjerenstva za odličja;
   g) Izvješće Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju;
   h) Izvješće Nadzornog odbora;
   i) Izvješće Suda časti;
   j) Izvješće Uredništva Liječničkog vjesnika;
   k) Izvješće Uredništva ASCRO;
   l) Izvješće Uredništva Liječničkih novina.
4. Rasprava o izvješćima i zasebno glasovanje o svakom izvješću
5. Izmjene statuta Hrvatskoga liječničkog zbora
6. Različito

Za ovjerovitelje zapisnika izabrani su prof. dr. Goran Knežević i doc. dr. Vesna Jureša, zapisnik je vodio debatni stenograf gosp. Milan Komorčec.

Uz kraće su rasprave sva izvješća jednoglasno prihvaćena. Najvažniji i najopsežniji dio rasprave o ovoj točki dnevnog reda odnosio se na neaktivnost pojedinih stručnih društava HLZ-a. Više je delegata Skupštine iznijelo prijedloge za bilježenje aktivnosti, sankcioniranje neaktivnosti i izmjenu uvjeta pod kojima bi se ubuduće novo stručno društvo moglo osnovati. Zaključeno je da će se o tome ove godine provesti šira rasprava i pokrenuti određene aktivnosti.

U nastavku je sjednice jednoglasno prihvaćena izmjena Statuta HLZ-a o ukidanju Podružnice Knin, koja više ne ispunjava uvjete za redovitu aktivnost i čiji su članovi još prošle godine primljeni u Podružnicu Šibenik, jednoglasnom odlukom šibenskih kolega. Osim brisanja Podružnice Knin sve su odredbe Statuta HLZ-a ostale nepromijenjene.

Nitko se od nazočnih delegata nije javio za raspravu pod zadnjom točkom dnevnog reda »Različito« i Skupština je zaključila svoj rad u 13.30.

Riječ predsjednika na 112. skupštini HLZ-a o proteklom razdoblju

Poštovane kolegice, poštovani kolege, dragi prijatelji,

još jedna godina rada Zbora je iza nas, još jedna je godina protekla. Postojimo na ovim dragim nam prostorima već 130 godina, a što je moraju priznati svi, nadasve važan podatak kojim se svi ponosimo. Rezultati našega stručnog, znanstvenog, nastavnog i svekolikoga društvenog rada iznjedrili su nam mnogo lijepih postignuća i trenutaka, ali i neke kojima nismo zadovoljni.

Pa pođimo nekim zamišljenim redom. Kao i uvijek prvo o temeljnim stupovima Zbora – podružnicama. Sada kada redovito, bez zločeste uredničke recenzije pratite aktivnosti naših podružnica, odjednom se prikazuje sasvim nova slika. Sve, ali baš sve iz stručnog, znanstvenog, društvenog i drugog područja – odvija se radom naših podružnica. Bez podružnica Zbora nema stručnih aktivnosti po županijama, a sav medicinski život zbiva se njihovim radom. Stanovnici područja na kojima podružnice djeluju cijene taj rad.

Broj stručnih društava razvojem suvremene medicine raste, pa sada u Zboru djeluju 133 stručna društva, a još dva nova je danas Glavni odbor HLZ-a na sjednici prihvatio. Nema specijalnosti, supspecijalnosti ili nekoga važnog područja koje nije obuhvaćeno u odgovarajućem stručnom društvu.

Razni oblici stručnih i znanstvenih skupova su mjesta gdje velik broj kolegica i kolega upoznaje najnovija dostignuća, upoznaje rezultate domaćeg rada ili tuđih dostignuća. Podatak da je tijekom protekle 2003. godine samo u prostorijama gdje smo ovog trenutka bilo nazočno oko 20 000 kolegica i kolega, ili detaljnije, da ih je od 2000. do današnjeg dana bilo oko 60 000 upućuje na vrijednost, opseg i značenje trajnoga medicinskog usavršavanja u Hrvatskome liječničkom zboru i njegovim stručnim društvima. Zborova druženja su mjesta koja razvijaju značajan osjećaj pripadnosti svojoj specijalnosti ili supspecijalnosti, liječničkoj struci i Hrvatskomu liječničkom zboru.

O radu pojedinih tijela Zbora detaljna izvješća iznijet će nam njihovi dužnosnici, a ja bih upozorio samo na dio rada. Sukladno Statutu Zbora Glavni i Izvršni odbor nakon demokratskih rasprava donose nove poslovnike i pravilnike o radu tijela Zbora. Sve se odvija uz osiguranje najviše razine demokratskog rada i odlučivanja u našim neovisnim tijelima, pa tako i cijelom Zboru.

Glasila Zbora sada urednije izlaze. Liječnički vjesnik proslavio je 125. obljetnicu izlaženja, na čemu nam zavide. Izla-

ženje našega glasila i nadalje je znatan financijski izdatak za Zbor. Uz Liječnički vjesnik i naše Liječničke novine bilježe sve aktivnosti za buduće generacije, a vrijednost pisanja smo najbolje uočili pripremajući knjigu o proteklih 130 godina Zbora, koja će danas biti predstavljena za kratko vrijeme. Bez podataka objavljenih u glasilima Zbora mnogi bi podaci pali u zaborav. Ne dopustimo da se to dogodi s novijim zbivanjima.

Treba naglasiti da smo uz nikada u cijelosti zaustavljen stručni, znanstveni te društveni rad, imali i neke specifičnosti. Relicenciranje je iza nas. Izdavanje specijalističkih ili supspecijalističkih licencija treba biti uz konzultaciju odgovarajućeg stručnog društva Zbora. Liječnici još uvijek s gorčinom računaju koliko nas koštaju bodovi, a cijena nije tako malena. Tko će financijski osigurati ostvarivanje zakonske obveze struke? Još uvijek mi plaćamo, a drugi zarađuju na nama.

S ponosom ističem da se Kodeks medicinski etike i deontologije Zbora od srpnja prošle godine uručuje prilikom promocije mladim liječnicima na našem najstarijem Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Trebalo je Zboru vremena i znoja da postigne otvaranje medicinskog fakulteta u Zagrebu! A kako je ponašanje svakog liječnika sukladno Zborovu Kodeksu medicinske etike zlatno pravilo za zlatan rad, koristim se ovom prilikom da zahvalim rukovodstvu Medicinskog fakulteta u Zagrebu na prepoznavanju značenja toga čina.

Zanimljiv je pregled naše suradnje s liječničkim udrugama i organizacijama. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske naš je partner između ostaloga i u brojnim znanstvenim druženjima.

Suradnja s Hrvatskom liječničkom komorom prestaje biti zamagljena i slaba kao proteklih 7 godina. Dolaskom novog predsjednika Komore komunikacija je sve bolja. Božićni domjenak Zbora i Komore neke je iznenadio i zaprepastio. Uvijek smo u Zboru otvoreni za profesionalni odnos partnera koji su svjesni svoje vrijednosti te istom mjerom poštuju druge. Ali i najvažnije – rade svoj dio zakonskih obveza, ne ulazeći u tuđa područja, bez nametanja financijske premoći.

Udruga za zaštitu prava pacijenata još uvijek nema Zakon o pravima pacijenata koji je već davno pripremljen. Iako sam rekao da je komentara o štrajku dosta, ipak bih želio istaknuti ovom prilikom javno zahvaliti na potpori našem najboljem savezniku – a to su naši pacijenti. Oni su tijekom obaju štrajkova najviše pomagali svojim liječnicima, javnim radnicima, koji se uvijek za njih stručno brinu. Nitko ne govori da sada bolesnici za neke zahvate koje su čekali po 3 godine, čekaju manje od 8 mjeseci – a samo zahvaljujući traženjima liječnika tijekom štrajka. Bivše Ministarstvo zdravstva o tome namjerno šuti.

O odnosima s HZZO-om dovoljno govori jedan jedini podatak – 1 sat rada liječnika vrednuje se od 25 do čak 35,68 kuna! Svaki komentar je suvišan. A besramno nam je predsjednik Upravnog vijeća HZZO-a dr. Gabrić javno poručio da liječnici trebaju imati plaću za egzistencijalni minimum – a istodobno, ima ugovor o radu sa – postoji opravdana sumnja – više bolnica u iznosu po 18.000 kn na mjesec.

Suradnja s Hrvatskim liječničkim sindikatom je dobra. O štrajku liječnika i stomatologa govorit će se dugo. O samom štrajku koji je profesionalno i uspješno vodio Hrvatski liječnički sindikat uz potporu svih liječničkih organizacija i udruga bit će napisano još mnogo riječi. Hrvatski liječnički zbor odradio je najvažniji stručni zadatak – odredili smo postupke koji se tijekom štrajka u interesu bolesnika ne smiju prekidati. I dok je Ministarstvo zdravstva RH izdalo poruku samo s jednim takvim postupkom, Zbor je preporučio čak 14 postupaka koji trebaju biti nastavljeni i tijekom štrajka. Unatoč naporima protivnika i besramnom iskorištavanju najiskrenijih osjećaja i emocija pojedinaca da nam se dokaže neka stručna pogreška, liječnici nisu dobili ni jedan crveni karton! Ali treba dati crveni karton onima koji su nam blokirali mobilne telefone, elektronsku poštu, zastraživali pojedine članove javnim linčem uz pomoć svojih novinara, ali i liječniku koji je izravno ministru zdravstva otkrio naše planove!

Još jedan događaj usko povezan sa štrajkom liječnika obilježio je burnu 2003. godinu, a to je Prvi opći sabor hrvatskih liječnika održan 29. ožujka u Zagrebu na kojem su aktivno sudjelovali predstavnici svih strukovnih i znanstvenih udruga i institucija. »Deklaracija o zaštiti dostojanstva hrvatskih liječnika« govori o struci, odnosima prema liječnicima, njihovu zapošljavanju i vrednovanju rada, trajnom medicinskom usavršavanju, odnosima s bolesnicima, narodom – dakle o svemu što iskazuje zabrinutost hrvatskih liječnika za zdravlje pučanstva i degradaciju liječnika te želju za poboljšanjem stanja u zdravstvu i zaustavljanje degradacije liječničke profesije. Deklaracija odražava sve ono za što se brinuo Hrvatski liječnički zbor, a što je razvidno u zaključcima protekle Godišnje skupštine HLZ-a održane u vrijeme nasilno i nezakonito uvedene radne obveze. Sigurno štrajka nije trebalo biti, a vrijeme je pokazalo da bivši ministar nije znao slušati glas svih liječnika medicine i stomatologije.

Treba jasno upozoriti na čudne odnose Ministarstva zdravstva RH prema Zboru. Tadašnji ministar u cijelosti je prekinuo profesionalnu suradnju. Glas liječničke struke uopće nije slušan, prepoznat ili vrednovan, pa je baza, logično, napustila vrh. A točno se zna redoslijed zbivanja kada netko ostane bez baze, u zraku – vraća se kući u svoju ambulantu. Struka je tobože pozivana na sastanke, ali samo da služi kao fikus koji ukrašava mjesto okupljanja. Zborski predstavnici su dekretima mijenjani, preporuke povjerenstva su okrenute, ukidaju se odjeli, dežurstva i pripravnosti usprkos upozorenju stručnih društava na posljedice za narod i struku. A kao kruna svega donose se mimo savjeta i na silu te gotovo preko noći prekrajaju i prihvaćaju najvažniji zakoni u zdravstvenom sustavu – a liječnička profesija, osim rijetkih poslušnih iznimaka, nema pravo govoriti jer *»ionako će biti kako ovaj ministar odluči«*! Sve zborske primjedbe odbacivane su s užitkom! Vrijeme je pokazalo da koraci bivšeg ministra nisu bili razumni, medicinski opravdani, pa i etični, o čemu će raspravljati Sud časti HLZ-a.

Zanimljivi su stavovi Ministarstva zdravstva RH o liječnicima Hrvatske. Stalno se govori o lošim i nestručnim liječnicima, profesorčićima, vrijeđaju se drugi zdravstveni radnici i hendikepirani, ukratko, nije izrečena ni jedna pozitivna riječ o radu liječnika. A neuspjela reforma hrvatskog zdravstva troši na intelektualne usluge oko 7,5 milijuna dolara, ili točnije rečeno, samo voditelj famozne »reforme« prof. Orešković dobiva 286.000 US$ osobno (!) koliko prosječni liječnik dobiva za 15 do 20 godina cjeloživotnoga rada! Dobro je istaknuto u Hrvatskom saboru da nema potrebe za reformom zdravstva u našoj zemlji, već reformom načina financiranja zdravstva!

A što o nama misle pravi pacijenti, oni stvarno liječeni u zdravstvenim ustanovama, a ne oni iz tiska (ili za tisak), pokazat će nam rezultati anonimne ankete bolesnika liječenih u našim bolnicama. Cjelokupna liječnička profesija, pa i izvan nje, s nestrpljenjem je čekala javno objavljivanje rezultata te anonimne i 800.000 kn vrijedne ankete. Čekali smo komentar bivšeg ministra, skrivača rezultata ankete, ali i komentar dijela »objektivnog, necenzuriranog, neovisnog i kako za sebe kaže demokratskog« tiska koji je skrivača u korak pratio i dogovoreno veličao. A strogo skrivene podatke iz ankete predočio nam je tek prije kratkog vremena novi ministar zdravstva – prosječna ocjena zadovoljstva naših bolesnika u odnosu na liječnike ocijenjena je od mogućih 5 ocjenom 4,4! A kako bi to mogao »kolega« Vlahušić objaviti usred štrajka »zločestih« javnih službenika i neradnika!

Ali vrijeme prolazi i Zborov se rad nastavlja jednako kao u proteklih 130 godina. Krajem 2003. godine Republika Hrvatska ima izbore. Ministar zdravstva i socijalne skrbi ponovo

postaje prof. dr. sc. Andrija Hebrang, i dalje vrlo aktivan član Zbora.

Božićni domjenak 2003. godine u Klubu Zbora zajednički održavaju Hrvatski liječnički zbor i Hrvatska liječnička komora koja ima sada novoga predsjednika s poštenim pogledima prema Zboru.

Vlada Republike Hrvatske na svojoj sjednici 2004. godine donosi odluku kojom ukida radnu obvezu liječnicima.

Kolegij liječničkih udruga nastavlja održavanje redovitih sastanaka s ministrom zdravstva i socijalne skrbi.

A naši planovi za buduće razdoblje bit će:

– vratiti dostojanstvo i ugled liječničkoj struci;
– vratiti namjerno poljuljano povjerenje naših pacijenata u hrvatske liječnike i liječnike;
– ostvariti bolje uvjete rada radi bolje brige za naše pacijente i bolje uvjete nagrađivanja za izvršeni rad;
– harmonizacija specijalizacija s Europskom zajednicom te revizija »Plave knjige«. Pripremite se za te korake.
– I ono najvažnije. Treba značajno ispraviti loš Zakon o zdravstvenoj zaštiti te Zakon o liječnicima.

Struka će u tome najbolje pomoći stručnim savjetima.

Predsjednik HLZ-a
prof. dr. sc. Dubravko Orlić

Izvješće glavnog tajnika

Ovim je izvješćem, koje podnosima na raspravu delegatima 112. godišnje skupštine HLZ-a, obuhvaćeno razdoblje od 22. veljače 2003. godine do danas, tj. 28. veljače 2004. godine. Organizacijska se struktura HLZ-a nije mijenjala, tj. 9011 članova je organizirano i radi u 28 podružnica. Od ukupnog broja članova 679 je liječnika stomatologa, a 759 umirovljenih liječnika. Iako je na sastanku Upravnog odbora Podružnice HLZ-a Šibenik (27. 1. 2003.) prijedlog stapanja podružnica Šibenik i Knin jednoglasno prihvaćen, postupak još traje.

U prošlogodišnjem je razdoblju osnovano 8 novih stručnih društava. Sada u HLZ-u postoji ukupno 136 stručnih društava (od toga 8 neaktivno), 16 sekcija i 2 kluba. Novoosnovana su ova stručna društva:

1. HLZ – Hrvatsko društvo za regionalnu anesteziju i analgeziju (osnivačka skupština održana 28. 3. 2003.);
2. HLZ – Hrvatsko društvo za dječju i adolescentnu psihijatriju i psihoterapiju (osnivačka skupština održana 24. 4. 2003.);
3. HLZ – Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju (osnivačka skupština održana 25. 4. 2003.);
4. HLZ – Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite (osnivačka skupština održana 6. 5. 2003.);
5. HLZ – Hrvatsko društvo za urogenitalne infekcije (osnivačka skupština održana 31. 10. 2003.);
6. HLZ – Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju (osnivačka skupština održana 24. 11. 2003.);
7. HLZ – Hrvatsko društvo za ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji (osnivačka skupština održana 20. 1. 2004.);
8. HLZ – Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja (osnivačka skupština održana 26. 1. 2004.).

Glavni odbor HLZ-a održao je 4 sjednice (20. 5. 2003., 21. 10. 2003., 18. 12. 2003. i 28. 2. 2004. godine). Proljetna i jesenska sjednica održane su u prostoru Hrvatskoga liječničkog doma. Sjednica u prosincu održana je u Virovitici na prijedlog i poziv tamošnje podružnice HLZ-a. Radni dio sastanka održan je u Hotelu Mozart u Kinkovu, nakon čega su članovi Glavnog odbora bili nazočni svečanoj proslavi 50. obljetnice Podružnice HLZ-a Virovitica održane u virovitičkoj gradskoj bolnici. Tom prigodom je u nakladi Podružnice HLZ Virovitica predstavljen zbornik »Prilozi za povijest HLZ Podružnice Virovitica«, koji je uredio prim. dr. Željko Takač.

Na svim sjednicama GO bilo je prisutno više od polovice članova i sve su odluke pravovaljano donesene. Usvojen je novi Pravilnik o radu podružnica HLZ-a, a Izvršni odbor dovršio je prijedlog novoga Pravilnika o radu stručnih društava HLZ-a, koji će biti predstavljen članovima GO na usvajanje.

Delegati GO odlučili su o dodjeli većeg broja odličja HLZ-a za 2003. godinu, od pravilnikom propisanoga, zbog proslave 130. godine HLZ-a.

Redovita godišnja svečanost podjele odličja HLZ-a za 2002. godinu održana je u velikoj predavaonici HLD-a 6. 6. 2003. godine.

U jesen 2003. godine provedena je obnova Hrvatskoga liječničkog doma ličenjem zidova svih prostorija i predavaonica kojima se koristi HLZ.

Izvršni odbor HLZ-a i dalje održava redovite sastanke utorkom u 19 sati, a prema potrebi i češće. Članovi Izvršnog odbora HLZ-a prisustvovali su proslavi 50. obljetnice Podružnice HLZ-a Koprivnica održane u Koprivnici 19. 9. 2003. godine, kada je predstavljena i knjiga »Spomenica o pedesetoj obljetnici HLZ-a Podružnice Koprivnica 1953–2003«, urednika dr. Franje Husinca.

Brojne stručne i društvene aktivnosti podružnica HLZ-a dostupne su zainteresiranoj javnosti i sačuvane od zaborava njihovim bilježenjem na stranicama Liječničkih novina HLZ-a.

U prošloj je godini došlo do promjena u vodstvu najveće podružnice HLZ-a, Podružnici Zagreb. Dotadašnji predsjednik prim. dr. Hrvoje Minigo je u lipnju 2003. godine izabran za predsjednika Hrvatske liječničke komore. Primarijus Minigo je odstupio s mjesta predsjednika Podružnice Zagreb, a zamijenio ga je prvi dopredsjednik doc. dr. Vlado Jukić.

Nastavljena je i tradicija međunarodne suradnje zagrebačke podružnice, čiji su članovi uzvratili posjet kolegama iz njemačkoga grada Mainza. Uz kolegijalni je susret održano i više zanimljivih stručnih predavanja. Osim članova zagrebačke podružnice u susretima s njemačkim kolegama do sada su sudjelovali članovi podružnica HLZ-a Požega i Šibenik, a ove će se godine susret organizirati na području Podružnice HLZ-a Dubrovnik.

Ove godine nastavljamo s organizacijom svečanoga godišnjeg liječničkog bala koji će se održati večeras nakon Godišnje skupštine.

Glavni tajnik HLZ-a
Dr. Hrvoje Šobat

Izvješće Povjerenstva za gospodarska pitanja

Stanje prihoda i rashoda HLZ-a za period od 1. 1. do 31. 12. 2003.

PRIHODI

1. Prihodi iz proračuna	2.981.551
2. Prihodi od članarine	1.663.702
3. Prihodi od djelatnosti (kotizacije, sponzorstva, oglasa)	5.375.871
4. Prihodi od izložbenog prostora	2.983.733
5. Prihodi od donacija	1.492.221

RASHODI

1. Troškovi materijala (uredskog, potrošnog)	569.078
2. Troškovi potrošene energije (struja, plin, voda i sl.)	137.453
3. Troškovi prijevoza	63.759
4. Troškovi poštarine	528.931
5. Troškovi čišćenja	56.641
6. Troškovi najma prostora i opreme	429.688

7. Troškovi honorara i ostale intelektualne usluge	2.509.491
8. Troškovi pripreme za tisak i tiskanje	1.716.988
9. Usluge raznih servisa	288.423
10. Troškovi organizacije kongresa	1.014.638
11. Troškovi naknade djelatnicima (plaće, porezi i doprinosi)	422.035
12. Troškovi amortizacije osnovnih sredstava	139.130
13. Troškovi službenog puta (tuzemstvo i inozemstvo)	3.038.507
14. Troškovi reprezentacije (kongresi)	1.280.080
15. Troškovi osiguranja	33.844
16. Troškovi naknade banci	38.466
17. Troškovi članarina inozemnim organizacijama	243.906
18. Troškovi za investicije	486.212
19. Troškovi stručne literature (kongresi)	174.661
20. Troškovi donacija	316.386

UKUPNI PRIHODI	14.497.078
UKUPNI RASHODI	13.488.317
STANJE 31. 12. 2003.	1.008.761

U Zagrebu 24. 2. 2004.

Rukovoditelj računovodstva
Verica Blaževac

Napomena: Iznosi su prikazani u kunama bez lipa

Izvješće povjerenstva za međunarodnu suradnju za 2003. godinu

World Medical Association (WMA)

56. generalna skupština, Helsinki 10.–14. 9. 2003.

- Delegati iz 43/82 zemlje
- U ime HLZ-a nazočili su Dubravko Orlić i Ivan Bakran
- Novi predsjednik WMA: dr. W. J. Appleyard (BMA)
- Sadržaj: sastanci Vijeća, Odbora za medicinsku etiku, Odbora za socijalnomedicinske poslove, Odbora za financiranje i planiranje
- Znanstveni dio: sigurnost bolesnika u zdravstvenom zbrinjavanju i znanstvenom istraživanju; utjecaj Helsinške deklaracije (CIOMS-ov kodeks, GCP, The European Council Directive 2001/20/EC u primjeni od 1. 5. 2004) itd.
- Predložen je i prihvaćen 18. rujna kao »Dan liječničke etike«
- HLZ: 22. rujna 2003. obilježen »Dan liječničke etike« (predavanja o WMA, Helsinškoj deklaraciji te radu Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a)
- 57. generalna skupština WMA održat će se u Tokiju, 6.–10. 10. 2004, organizator: Japan Medical Association, predsjednik: dr. Eitaka Tsuboi

EUROPEAN FORUM OF MEDICAL ASSOCIATIONS (EFMA) AND WHO

- 17. sastanak EFMA-e i WHO, Berlin, 7.–9. 2. 2003, prikazan na 111. godišnjoj skupštini HLZ-a (2/2003)
- 18. sastanak EFMA-e i WHO, Dubrovnik, 16.–17. 4. 2004.

UNION EUROPÉENNE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES (UEMS)

- Sjednice Upravnog vijeća (Bruxelles, 22. 3. 2003, Ljubljana, 17.–18. 10. 2003)
- Ujednačavanje bodovanja CME (bod-sat; hour-credit)
- Revizija 6. poglavlja Pravilnika o specijalizacijama (akreditacije ustanova za specijalizaciju, voditelja specijalizacija, pristup na specijalizaciju, trajanja specijalizacije, potrebe specijalizanata)
- Novi Pravilnik o specijalizacijama bit će objavljen tijekom 2004. godine
- tri skupine specijalističkih sekcija: internistička skupina, kirurška skupina, »ostali«
- 2003: HLZ je dao suglasnost za učlanjenje u specijalističke sekcije UEMS-a za HD za patologiju i sudsku medicinu, HD za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, HD za mikrobiologiju, HD za alergologiju i kliničku imunologiju, HD za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju

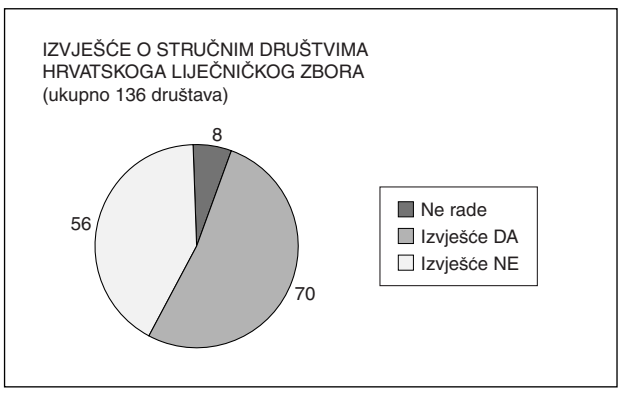
Sastavili
Ivan Bakran, Ante Dražančić

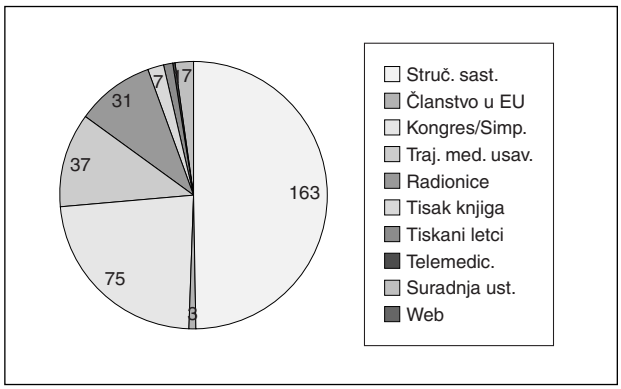
Izvješće o novoosnovanim stručnim društvima Hrvatskoga liječničkog zbora

22. veljače 2003. do 28. veljače 2004. godine

U razdoblju nakon redovite 111. godišnje skupštine HLZ-a, održane dana 22. veljače 2003. osnovana su ova stručna društva HLZ-a:

1. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA REGIONALNU ANESTEZIJU I ANALGEZIJU
(Osnivačka skupština održana 28. 3. 2003.)
2. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA DJEČJU I ADOLESCENTNU PSIHIJATRIJU I PSIHOTERAPIJU
(Osnivačka skupština održana je 24. 4. 2003.)
3. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA EEG I KLINIČKU NEUROFIZIOLOGIJU
(Osnivačka skupština održana je 25. 4. 2003.)
4. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA POBOLJŠANJE KVALITETE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE
(Osnivačka skupština održana 6. 5. 2003.)
5. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA UROGENITALNE INFEKCIJE
(Osnivačka skupština održana je 31. 10. 2003.)
6. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROMUSKULARNE BOLESTI I KLINIČKU ELEKTROMIONEUROGRAFIJU
(Osnivačka skupština održana je 24. 11. 2003.)
7. HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA ULTRAZVUK U GINEKOLOGIJI I PERINATOLOGIJI
(Osnivačka skupština održana je 20. 1. 2004.)
8. HLZ – ZA ZAŠTITU I UNAPREĐENJE MENTALNOG ZDRAVLJA
(Osnivačka skupština održana je 26. 1. 2004.)





Na 56. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 20. svibnja 2003. godine odobren je zahtjev za osnivanje HRVATSKOG DRUŠTVA ZA DENTALNU IMPLANTOLOGIJU HLZ-a, ali do sada još nije održana Osnivačka skupština društva.

– u HLZ-u sada ima 136 stručnih društava (od toga 8 ne radi)
– izvješća o radu u 2003. dostavilo je 70 stručnih društava HLZ-a

Izvješće Povjerenstva za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

U listopadu 2003. godine Povjerenstvo za odličja i priznanja uputilo je prijedlog Glavnog odboru HLZ-a da razmotri i donese odluku koja se odnosi na članak 20. Pravilnika o odličjima HLZ-a.

Naime u 2004. godini obilježavamo jednu od važnih obljetnica: 130 godina od osnivanja HLZ-a.

Članak 20. Pravilnika o odličjima i priznanjima HLZ-a, stavak 1. omogućava da pri proslavi važnih obljetnica HLZ-a, podružnica, stručnih društava, zdravstvenih ustanova i učinjenih djela od posebnog značenja za RH, može iznimno izvan ovim Pravilnikom utvrđenih kriterija dodijeliti i veći broj odličja.

U stavku 2. istog članka o broju obilježja, kao i značenju posebnih obljetnica Glavni je odbor ovlašten odlučivati pojedinačno u svakom slučaju u zajednici s Povjerenstvom za odličja HLZ-a. Stoga je predloženo da se prema stavku 1. članka 20. za važne obljetnice HLZ-a i Liječničkog vjesnika može dodijeliti do 50% više od Pravilnikom određenog broja odličja.

Isto tako predloženo je da se prema članku 20., odnosno 8. stavak 3. i članku 7. stavak 4. Pravilnika o odličjima HLZ-a, podružnice koje obilježavaju godišnjicu svoga osnivanja (30, 50 i više godina) mogu predlagati 15 odnosno 25% više od Pravilnikom određenog broja odličja.

Istovjetno bi se odredio i broj moguće predloženih odličja kod obilježavanja 30 i 50 godina osnivanja stručnih društava HLZ-a.

Pri tome je nužno da svi predloženi moraju potpuno ispunjavati sve Pravilnikom i bodovnom listom određene kriterije za odličja za koja se predlažu.

Ovi prijedlozi Povjerenstva prihvaćeni su na sjednici Glavnog odbora 21. listopada 2003. godine i postaju sastavni dio Pravilnika o odličjima i priznanjima HLZ-a.

Promjenom Pravilnika o odličjima i priznanjima HLZ-a od 23. travnja 2002. godine, u članku 9. stavak 3. i 4., Spomen-zahvalnica dodjeljuje se za 25 i 50 godina neprekidnoga registriranog članstva u HLZ-u. Na sjednici Glavnog odbora 4. veljače 2003. godine odlučeno je da se Spomen-zahvalnica za 25 godina neprekidnoga registriranog članstva HLZ-a dodijeli u 2004. godini, kada će se obilježiti 130 godina od osnivanja HLZ-a.

Povjerenstvo za odličja prikupilo je i razmotrilo 2248 prijedloga iz 19 podružnica HLZ-a.

Dubrovnik 60, Karlovac 78, Koprivnica 50, Krapinsko-zagorska 87, Nova Gradiška 27, Ogulin 7, Osijek 114, Pakrac 11, Požega 17, Rijeka 231, Sisak 111, Slavonski Brod 42, Split 302, Šibenik 85, Varaždin 140, Vinkovci-Županja 57, Virovitica 89, Zadar 30 i Zagreb 710.

Svoje prijedloge nije uputilo 9 podružnica (Bjelovar, Čakovec, Gospić, Istarska, Knin, Kutina, Metković, Našice i Vukovar).

Na svečanosti u Domu hrvatskih liječnika u Zagrebu 6. lipnja 2003. godine uručena su dobitnicima redovita odličja HLZ-a za 2002. godinu.

Temeljem članka 23. Pravilnika o odličjima HLZ-a objavljen je Natječaj za redovita odličja HLZ-a u 2003. godini, u Liječničkom vjesniku br. 3–4 (ožujak–travanj), 5–6 (svibanj–lipanj) i 7–8 (srpanj–kolovoz) 2003. godine. Istodobno iz tajništva HLZ-a upućen je dopis istog sadržaja svim podružnicama i stručnim društvima.

Povjerenstvo je na sastanku 2. prosinca 2003. godine razmatralo pojedinačno 139 prijedloga za redovita odličja, koje su s obrazloženjem uputili na usvajanje Glavnom odboru.

Razmatrana je i prihvaćena zamolba za dodjelu 27 Zahvalnica stomatolozima Podružnice Dubrovnik, za doprinos u Domovinskom ratu.

Prihvaćen je i prijedlog da se Povelja dodijeli Podružnici Koprivnica za 50 godina osnivanja, rodilištu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« Zagreb za 56 godina postojanja i za Stomatološku polikliniku Perkovčeva, Zagreb za 50 godina osnivanja.

Na 58. sjednici Glavnog odbora, 18. prosinca 2003. godine prijedlozi i zaključci Povjerenstva za odličja jednoglasno su prihvaćeni i odlučeno je da se upute redovitoj 112. godišnjoj skupštini HLZ-a, koja će se održati 28. veljače 2004. godine, na dan obilježavanja i proslave 130 godina Hrvatskoga liječničkog zbora.

Split, 20. veljače 2004. god.

Predsjednik Povjerenstva za odličja i priznanja
Hrvatskoga liječničkog zbora
prim. dr. Zvonimir Dittrich

Dobitnici odličja za 2003. godinu

ZAČASNI ČLAN

1. Prof. dr. sc. Đurđa Matić Glažar, dr. med – Podružnica Rijeka
2. Prim. Zvonimir Dittrich, dr. med. – Podružnica Split
3. Prim. Ante Rošin, dr. med. – Podružnica Split
4. Prim. mr. sc. Ivan Maljković, dr. med. – Podružnica Zadar
5. Prof. dr. sc. Melita Nakić, dr. med. – Podružnica Zagreb
6. Prof. dr. sc. Anton Roth, dr. med. – Podružnica Zagreb
7. Ivo Basioli, dr. med. – Hrv. kirurško društvo
8. Prof. dr. sc. Ante Petričević, dr. med. – Hrv. kirurško društvo
9. Mr. sc. Ante Vidučić, dr. med. – Hrv. kirurško društvo
10. Prof. dr. Thomas J. P. McDonald, M.D. – Uredništvo Lij. vjesnika

LADISLAV RAKOVAC

1. Mr. sc. Franjo Husinec, dr. med. – Podružnica Koprivnica
2. Prof. dr. sc.Vladimir Ahel, dr. med. – Podružnica Rijeka
3. Prim. Nenad Krvavica, dr. med. – Podružnica Sisak
4. Mr. sc. Vladimir Filipović, dr. stom. – Podružnica Vinkovci-Županja
5. Jasna Krajač, dr. med. – Podružnica Zagreb

6. Prof. dr. sc. Vera Folnegović Šmalc, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
7. Prof. dr. sc. Ivan Urlić, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
8. Prof. dr. sc. Jadranka Mustajbegović, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
9. Prof. dr. sc. Mijo Šimunić, dr. med. – Hrv. druš. umirovljenih liječnika
10. Branko Mirković, dr. med. – Glavni odbor HLZ-a

POVELJA

1. Nada Jačmenica, dr. med. – Podružnica krapinsko-zagorska
2. Mr. sc. Marijan Cesarik, dr. med. – Podružnica Požega
3. Doc. dr. sc. Nenad Ilić, dr. med. – Podružnica Split
4. Prof. dr. sc. Stojan Polić, dr. med. – Podružnica Split
5. Prim. Berislav Mostovac, dr. med. – Podružnica Virovitica
6. Hajrudin Omeragić, dr. med. – Podružnica Virovitica
7. Ana Bajer Feketić, dr. med. – Podružnica Virovitica
8. Dragica Periškić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
9. Prim. mr. sc. Jasna Loretić Rašić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
10. Prof. dr. sc. Velimir Božikov, dr. med. – Podružnica Zagreb
11. Stomatološka poliklinika Perkovčeva – Podružnica Zagreb
12. Rodilište Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« – Podružnica Zagreb
13. Mr. sc. Slavenka Majski Cesarec, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
14. Dr. sc. Vesna Sitar Srebočan, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
15. Prim. dr. sc. Vlasta Dečković Vukres, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
16. Prim. Teodor Grüner, dr. med. – Hrv. druš. umirovljenih liječnika
17. Tatjana Grujić, dr. med. – Hrv. druš. umirovljenih liječnika
18. Podružnica Koprivnica – Podružnica Koprivnica

DIPLOMA

1. Rajko Grujić, dr. med. – Podružnica Požega
2. Ružica Komadina, dr. med. – Podružnica Požega
3. Mijo Bardek, dr. med. – Podružnica Koprivnica
4. Mr. sc. Wajih Hammoud, dr. med. – Podružnica Koprivnica
5. Božidar Bratković, dr. med. – Podružnica krapinsko-zagorska
6. Dr. sc. Mira Bučuk, dr. med. – Podružnica Rijeka
7. Dr. sc. Lidija Tuškan Mohar, dr. med. – Podružnica Rijeka
8. Doc. dr. sc. Igor Prpić, dr. med. – Podružnica Rijeka
9. Ivan Jelić, dr. med. – Podružnica Sisak
10. Prim. mr. sc. Davor Majić, dr. med. – Podružnica Sisak
11. Mr. sc. Branko Radiković, dr. med. – Podružnica Sisak
12. Mr. sc. Dubravko Furlan, dr. med. – Podružnica Split
13. Doc. dr. sc. Ivo Glunčić, dr. med. – Podružnica Split
14. Mr. sc. Ivo Jurić, dr. med. – Podružnica Split
15. Doc. dr. sc. Ksenija Karaman, dr. med. – Podružnica Split
16. Mr. sc. Ante Kuzmanić, dr. med. – Podružnica Split
17. Prim. Senio Tošić, dr. med. – Podružnica Split
18. Ivo Vrdoljak, dr. med. – Podružnica Split
19. Mijo Fett, dr. med. – Podružnica Virovitica
20. Alojz Groš, dr. med. – Podružnica Virovitica
21. Ivica Žerjal, dr. med. – Podružnica Virovitica
22. Mr. sc. Blaženka Pavlović Perić, dr. med. – Podružnica Virovitica
23. Prim. mr. sc. Ante Gilić, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
24. Prim. mr. sc. Danica Barković, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
25. Željka Ilić, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
26. Ljerka Borčić Konjarek, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
27. Prof. dr. sc. Šimun Anđelinović, dr. med. – Hrv. druš. za med. vještačenje
28. Mr. sc. Ante Barada, dr. med. – Hrv. druš. za med. vještačenje
29. Prim. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med. – Hrv. druš. za med. vještačenje

POSEBNA ZAHVALNICA

1. Prim. mr. sc. Stanko Jurdana, dr. med. – Podružnica Rijeka
2. Prim. Ivan Kirinčić, dr. med. – Podružnica Rijeka
3. Prim. Nikola Zaninović, dr. med. – Podružnica Rijeka
4. Davor Marjanović, dr. med. – Podružnica Split
5. Doc. dr. sc. Vjera Štambuk, dr. med. – Podružnica Split
6. Prim. mr. sc. Ante Tukić, dr. med. – Podružnica Split
7. Katica Tičak Hajdin, dr. med. – Podružnica Virovitica
8. Prim. Irena Žunić, dr. med. – Podružnica Zadar
9. Prof. dr. sc. Anica Jušić, dr. med. – Podružnica Zagreb
10. Prim. Miloš Manestar, dr. med. – Glavni odbor HLZ-a

ZAHVALNICA

1. Mansour El Bahtity, dr. med. – Podružnica Koprivnica
2. Silva Bezjak, dr. med. – Podružnica Koprivnica
3. Dušanka Škorjanec Imbričić, dr. med. – Podružnica Koprivnica
4. Vera Knežević Polak, dr. med. – Podružnica Koprivnica
5. Ljubica Rožman, dr. med. – Podružnica Koprivnica
6. Miroslav Samovojska, dr. med. – Podružnica Koprivnica
7. Gordana Slavetić, dr. med. – Podružnica Koprivnica
8. Vlasta Šubarić, dr. med. – Podružnica Koprivnica
9. Mr. sc. Mladen Vuljak, dr. med. – Podružnica Koprivnica
10. Volga Rena, dr. med. – Podružnica Rijeka
11. Marina Roth Sudar, dr. med. – Podružnica Rijeka
12. Tomislav Fabijanić, dr. med. – Podružnica Sisak
13. Katarina Palko Bartulović, dr. med. – Podružnica Sisak
14. Mićo Božić, dr. med. – Podružnica Sisak
15. Samije Idrizi, dr. med. – Podružnica Sisak
16. Slavko Rožanković, dr. med. – Podružnica Sisak
17. Dušanka Strižak, dr. med. – Podružnica Sisak
18. Višnja Armanda, dr. med. – Podružnica Split
19. Ante Batinić, dr. stom. – Podružnica Split
20. Mr. sc. Vladimir Boschi, dr. med. – Podružnica Split
21. Blago Brnadić, dr. med. – Podružnica Split
22. Josip Bućan, dr. stom. – Podružnica Split
23. Mr. sc. Kajo Bućan, dr. med. – Podružnica Split
24. Bruno Luetić, dr. med. – Podružnica Split
25. Prim. mr. sc. Antun Maričević, dr. med. – Podružnica Split
26. Ivo Marinović, dr. med. – Podružnica Split
27. Ivo Ostojić, dr. med. – Podružnica Split
28. Mr. sc. Arsen Pavić, dr. med. – Podružnica Split
29. Mr. sc. Ante Tonkić, dr. med. – Podružnica Split
30. Ivo Blaće, dr. med. – Podružnica Šibenik
31. Miroslav Jurčević, dr. med. – Podružnica Šibenik
32. Omerka Mikulandra, dr. med. – Podružnica Šibenik
33. Vinko Smolčić, dr. med. – Podružnica Šibenik
34. Joško Žaja, dr. med. – Podružnica Šibenik

35. Marija Barković, dr. stom. – Podružnica Vinkovci-Županja
36. Martin Božić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
37. Dražen Dir, dr. stom. – Podružnica Vinkovci-Županja
38. Nikola Drobnjak, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
39. Ljiljana Čengić, dr. med. – Podružnica Vinkovci Županja
40. Prim. Branka Golubičić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
41. Ivan Hadinac, dr. stom. – Podružnica Vinnkvci-Županja
42. Lucija Jakelić, dr. med. – Podružnica Vinkovci Županja
43. Zdenka Japundžić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
44. Nedeljka Lesandrić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
45. Diana Hočevar Papić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
46. Mr. sc. Mirjana Petrović Lukačević, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
47. Branko Potočić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
48. Ivan Vorgić, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
49. Katica Tominac, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
50. Mr. sc. Aleksandar Trajer, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
51. Mr. sc. Mirna Krajina Andričević, dr. med. – Podružnica Vinkovci-Županja
52. Rudolf Brijačak, dr. med. – Podružnica Virovitica
53. Zlata Ožbolt, dr. stom. – Podružnica Virovitica
54. Zdenko Štajduhar, dr. med. – Podružnica Virovitica
55. Šimun Jergović, dr. stom. – Podružnica Virovitica
56. Doc. dr. sc. Slađana Štrkalj Ivezić, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
57. Mr. sc. Branka Restek Petrović, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
58. Nataša Orešković Krezler, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
59. Đurdica Sivić, dr. med. – Hrv. druš. za kliničku psihijatriju
60. Mirjana Bjedov, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada
61. Danica Horvat, dr. med. – Hrv. druš. za medicinu rada

Zahvalnice za doprinos u Domovinskom ratu – Podružnica Dubrovnik

1. Srđan Aleksić, dr. stom.
2. Marko Baće, dr. stom.
3. Milena Banić, dr. stom.
4. Žarko Bonačić, dr. stom.
5. Vesna Butković Šober, dr. stom.
6. Željko Capor, dr. stom.
7. Nedeljko Curić, dr. stom.
8. Miljenko Dileo, dr. stom.
9. Terezija Dražić, dr. stom.
10. Duško Družijanić, dr. stom.
11. Zora Đuričić, dr. stom.
12. Katica Falkoni Pedrini, dr. stom.
13. Mara Gjukić, dr. stom.
14. Ivo Jerković, dr. stom.
15. Antonio Korić, dr. stom.
16. Dubravka Krželj, dr. stom.
17. Mirna Kuzmić Bajd, dr. stom.
18. Dubravka Milić, dr. stom.
19. Dorina Mitić Šoša, dr. stom.
20. Silvana Obradović, dr. stom.
21. Stjepo Raguž, dr. stom.
22. Pavla Rozanović Čumbelić, dr. stom.
23. Katica Sindik, dr. stom.
24. Milorad Šašić, dr. stom.
25. Vesna Tomičić, dr. stom.
26. Natalija Varezić, dr. stom.
27. Slobodan Varezić, dr. stom.

Prihvaćeni prijedlozi odličja HLZ-a za 2003/4.

	Začasni član	Ladislav Rakovac	Povelja	Diploma	Posebna zahvalnica	Zahvalnica	Ukupno
PRIJEDLOZI PODRUŽNICA							
Podružnica Koprivnica		1	1	2		9	13
Podružnica krapinsko-zagorska			1	1			2
Podružnica Požega			1	2			3
Podružnica Rijeka	1	1		3	3	2	10
Podružnica Sisak		1		3		6	10
Podružnica Split	2		2	7	3	12	26
Podružnica Šibenik						5	5
Podružnica Virovitica			3	4	1	4	12
Podružnica Vinkovci-Županja		1	2			17	20
Podružnica Zadar	1				1		2
Podružnica Zagreb	2	1	3		1		7
Glavni odbor HLZ-a		1			1		2
Uredništvo LV	1						1
Ukupno prijedlozi podružnica	7	6	13	22	10	55	113
PRIJEDLOZI DRUŠTAVA							
Hrv. druš. umirovljenih liječ.		1	2				3
Hrv. druš. za med. rada		1	3	3		2	9
Hrv. druš. za klin. psihijatriju		2		1		4	7
Hrv. kirurško društvo	3						3
Hrv. druš. za med. vještačenje				3			3
Ukupno prijedlozi društava	3	4	5	7		6	25
UKUPNO prijedlozi podružnica i društva	10	10	18	29	10	61	138
Podružnica Dubrovnik Zahvalnica za doprinos u Domovinskom ratu						27	

Izvješće povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a od 2/2003. do 2/2004. godine

- Održavani su redoviti sastanci, jedanput na mjesec
- Rješavanje podnesaka Povjerenstvu, npr. na sastanku 18. 2. 2004:
  - Radni tekst Nacrta prijedloga Zakona o medicinskoj potpomognutoj oplodnji (dopis Ministarstva zdravstva od 13. 11. 2003): dopušta se homologna oplodnja, ne dopušta se doniranje jajne stanice i darivanje zametka.
  - Tekst brošure »Moja prva godina – sretna beba« nije suprotan Kodeksu medicinske etike i deontologije HLZ-a (podnesak prof. Josipa Grgurića) itd.
- 6. 6. 2003: III. proljetni bioetički simpozij HLZ-a: »Suradnja liječnika i farmaceutske industrije u trajnoj izobrazbi«. Prijedlozi zaključaka (Dubravko Orlić):
- Suvremena medicinska znanost neprekidno se obogaćuje sve novijim otkrićima na svim poljima ljudske djelatnosti, a napose u medicini, što zahtijeva cjeloživotnu liječničku izobrazbu.
- Cilj trajne liječničke izobrazbe je savladavanje svih oblika dokazanih novosti na polju medicine i njihova primjena u svakodnevnom radu liječnika.
- Najveću korist od trajne izobrazbe u krajnjoj liniji imaju isključivo i ponajprije pacijenti, ali istodobno osiguravatelji zdravstvene skrbi i u krajnjoj liniji država.
- Jedan od bitnih temelja međusobnog odnosa pacijenata i liječnika i nadalje je povjerenje, a koje raste uspješnijom primjenom provjerenih oblika suvremenije medicine.
- Trajna liječnička izobrazba profesionalna je dužnost svakog liječnika.
- Podlogu za nesmetanu i financijski sigurnu liječničku izobrazbu osiguravaju korisnici zdravstvenih usluga u vlastitom interesu na različite načine.
- Korisnici zdravstvenih usluga putem osiguravajućih društava ili poreznih davanja državi osiguravaju određena financijska sredstva potrebna za trajnu izobrazbu cijele liječničke populacije.
- Farmaceutska, odnosno medicinska industrija, kao nepobitno najveći korisnik stručnog rada liječnika, poštujući međunarodne norme i principe, respektirajući humanizam, profesionalnost, autonomiju rada liječnika i njihovu etičnost, može partnerski surađivati u stvaranju edukacijskih zaklada u Hrvatskome liječničkom zboru.
- Djelovanje obaju partnera treba biti sukladno dokumentu World Medical Association: »Proposed WMA statement concerning the relationship between physicians and commercial enterprises« i svim njegovim budućim nadopunama.

Prijedlozi za raspravu sudionicima 112. godišnje skupštine HLZ-a:

1. Zajedničko Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a i HLK
2. Postupnik o suradnji HLZ-a i trgovačkih društava u trajnoj izobrazbi stomatologa i liječnika.

Sastavili
Goran Ivanišević, Ivan Bakran

Izvješće Nadzornog odbora

Hrvatski liječnički zbor je kao strukovna organizacija prošle godine počeo velike i važne aktivnosti u svim segmentima svog stručnog rada. Te aktivnosti rezultirale su i određenim financijskim primicima i izdacima.

Hrvatski liječnički zbor sastoji se od 28 podružnica i 135 stručnih društava te 16 stručnih sekcija i dva kluba.

Hrvatski liječnički zbor je inače neprofitna organizacija, a za gospodarske djelatnosti koje obavlja uredno plaća porez na dobit i porez na dodanu vrijednost.

Nadzorni odbor je na svojoj sjednici 27. veljače 2004. godine prihvatio financijska izvješća i način rada računovodstva Hrvatskoga liječničkog zbora za 2003. godinu.

Poslovanje je bilo pozitivno, što je vidljivo iz viška prihoda nad rashodima. Ukupni prihodi bili su 14.497.78 kn, a ukupni rashodi su bili 13.488.317 kn, što znači da imamo višak prihoda nad rashodima od 1.008.761 kn.

Prema zakonskim propisima, do 31. ožujka 2004. godine Hrvatski liječnički zbor predat će sva potrebna financijska izvješća koja se odnose na poslovanje od 1. siječnja do 31. prosinca 2003. godine.

Posebno bih upozorila na one podružnice koje nisu predale svoja izvješća o poslovanju za prošlu godinu, a to su:

- Gospić,
- Knin,
- Metković,
- Slavonski Brod i
- Vinkovci.

Molim ove podružnice da to što prije učine kako ne bismo imali nepotrebnih problema. Ako imaju bilo kakvih teškoća oko sastavljanja izvješća, neka nazovu Hrvatski liječnički zbor i dobit će svu potrebnu pomoć. Pozivam ih da izvrše svoju obvezu.

Dr. Marijana Matolnik-Feljan

Izvješće Suda časti Hrvatskoga liječničkog zbora

U Hrvatskome liječničkom zboru zaprimljen je jedan predmet za Sud časti HLZ-a 20. veljače 2004. Predmet još nije razmatran na sjednici Suda časti zbog kratkoće vremena do Skupštine HLZ-a.

Predsjednik Suda časti HLZ-a
prof. dr. Bogdan Krstulović

Izvješće glavne i odgovorne urednice Liječničkog vjesnika

Tijekom 2003. godine izašao je iz tiska 125. volumen Liječničkog vjesnika.

Uredнички odbor Liječničkog vjesnika radio je kontinuirano te se sastao na svojim mjesečnim sjednicama 10 puta. Članovi Uredničkog odbora, zaduženi za pojedine medicinske discipline, savjesno i temeljito obavljali su svoju dužnost i odlučili o odabiru radova za objavljivanje te pridonijeli njihovoj kvaliteti. Prošle godine u redakciju su stigla ukupno 92 rukopisa od kojih su do sada 24 objavljena ili su u tisku, 10 radova nije prihvaćeno za objavljivanje te je rukopis vraćen autorima; 58 rukopisa još se nalazi u postupku: kod recenzenata ili su na korekciji kod autora. Sve rukopise recenzirala su dva recenzenta, a poneki smo rad morali uputiti na recenziju i trećem recenzentu. U postupku procjene rukopisa za tisak njihov je doprinos bio znatan, pa im zato posebno zahvaljujem na obavljenome poslu.

Iz tiska je do sada izašlo 5 dvobroja, broj 11–12 nalazi se u tisku.

Uz redovite brojeve objavili smo i 4 suplementa: posvećeni su kongresima hrvatskog pulmološkog, hematološkog, dijabetološkog društva te društva za aterosklerozu.

Glavna i odgovorna urednica
Nada Čikeš

Izvješće glavnog i odgovornog urednika *Acta Stomatologica Croatica*

Uredništvo časopisa završilo je potpuno godinu 2003. prema planu. Tiskana su sva četiri broja časopisa *Acta Stomatologica Croatica*, a zadnji broj izašao je iz tiska sredinom siječnja 2004.

Četiri broja tiskana su na 486 stranica, objavljeno je ukupno 29 radova, od čega 17 znanstvenih, 3 prethodna priopćenja, 3 pregledna rada i 6 stručnih radova te u 3. broju sažetci radova III. međunarodnog kongresa hrvatskih stomatologa održanog u povodu 100 obljetnice Hrvatskoga stomatološkog društva od 6. do 9. studenoga u Zagrebu, Hotel »Opera«. Dobivena su sredstva od Ministarstva znanosti i tehnologije, a preostali troškovi podmireni su od sredstava Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, Hrvatskoga liječničkog zbora, pretplata i reklama.

Neuspješna je bila kandidatura za uključenje časopisa u CC, a zatražena je obnova indeksacije u Index do Dental Literature i Index Medicus.

Glavni i odgovorni urednik
Goran Knežević

Izvješće glavnog i odgovornog urednika Liječničkih novina HLZ-a

Od siječnja 2003. godine tiskano je šest (6) brojeva Liječničkih novina Hrvatskoga liječničkog zbora (od broja 172 do 177) na ukupno 80 stranica. (uz napomenu da je broj 177 praktički gotov za tisak).

Nakon pozitivnih reakcija čitateljstva na promjene grafičkog izgleda koje su učinjene u 2002. godini, tijekom 2003. nismo mijenjali vizualni identitet LN.

Sadržajno su Liječničke novine i dalje sustavno bilježile rad tijela Hrvatskoga liječničkog zbora (glavni odbor, podružnice, stručna društva) i međunarodnu aktivnost članova HLZ-a. O tim aktivnostima izvještavali smo u više od dvije trećine tiskanih priloga u LN *(56 od ukupno 81 priloga)*. Međutim, sa žaljenjem valja istaknuti da je bilo vrlo malo priloga o radu stručnih društava HLZ-a. Naime, u Zboru su registrirana 134 »aktivna« stručna društva, a prošle smo godine tiskali *samo 16 priloga* o njihovu radu. Dakle, ovdje upućujemo trajni poziv i molbu predsjednicima stručnih društava da budu aktivniji i ažurniji u svezi s izvještavanjem o radu svog stručnog društva, jer *verba volant, scripta manent.*

U 2003. godini izvještavali smo i o zbivanjima oko siječanjskoga liječničkog štrajka, a započeli smo rubriku »Razgovor s povodom«. Prvi sugovornik bio je predsjednik Hrvatskoga liječničkog sindikata dr. Ivica Babić.

U godini 2003. u Liječničkim novinama objavljen je *81* prilog. Razvrstavanje priloga po strukturi je ovakvo:

Uvodnici: 3;
Zapisnici Glavnog odbora HLZ-a: 5;
Izvještaji o radu podružnica HLZ-a: 31;
Izvještaji o radu stručnih društava HLZ-a: 16;
Izvještaji o međunarodnoj aktivnosti Zbora: 4;
Vijesti: 5;
Pisma uredništvu: 2;
Ostalo: 15.

U 2004. godini želimo pojačati uredništvo LN novim članovima iz Rijeke, Splita i Osijeka pa i iz drugih medicinskih središta, koji bi za LN registrirali zbivanja u zdravstvu u svojim sredinama.

I ovom prilikom želimo zahvaliti svim dosadašnjim suradnicima i autorima priloga u Liječničkim novinama, a sve ostale pozivamo na suradnju s molbom da priloge, ako je moguće, šalju elektroničkom poštom.

Glavni i odgovorni urednik
Darko Antičević

I. TEČAJ ZA TRANSPLANTACIJSKE KOORDINATORE

Pula, 5–8. studenoga 2003.

U Puli je od 5. do 8. studenoga 2003. godine, u organizaciji Ministarstva zdravstva i Hrvatske donorske mreže održan I. tečaj za transplantacijske koordinatore. Tom je prilikom izdana knjiga svih tekstova predavanja održanih na tečaju. Teme su bile unaprijed određene i povjerene su odabranim predavačima, iskusnim liječnicima iz Rijeke, Zagreba i Pule.

Radi se o tečaju za transplantacijske koordinatore, stručnjake koji su u pojedinim zdravstvenim ustanovama odabrani za organiziranje prikupljanja organa od umrlih osoba. Ovo je prilog sustavnoj izobrazbi u prikupljanju organa, tom važnom dijelu transplantacijskog polja rada u svakoj zemlji. Zemlje s mnogo iskustva u kadaveričnoj transplantaciji odredile su upravo zdravstveni sustav kao prioritetno edukacijsko polje.

Koordinacija i aktivnost u prikupljanju organa jedan je od najsloženijih poslova u zdravstvenome sustavu. U njemu sudjeluju razni profili zdravstvenih radnika, koji moraju svladati široka znanja, ne samo u medicinskom obrazovanju nego i u administrativnim, etičkim, zakonskim i posebno organizacijskim pravilima odvijanja tog procesa. Radi se o medicinskom poslu, koji zahtijeva visoku motiviranost u radu, značajnu potporu unutar ustanove i svijest da uspješno prikupljanje organa, kao i transplantacijska medicina uvelike pridonose cjelokupnomu razvoju medicine u cijeloj zemlji, a posebno medicinskog napretka u pojedinim ustanovama. Uspješnost u tom poslu omogućit će Hrvatskoj lakše uključivanje u europske integracije i toliko potrebne velike europske transplantacijske asocijacije.

Dobivanje organa od umrlih isključuje potencijalne teške situacije kod dobivanja organa od živih davatelja i to je jaki razlog za razvijanje boljeg programa u identifikaciji kadaveričnih davatelja i dobivanju i prezervaciji tih organa. Uvijek je potrebno naglašavati da nema trgovine i zloupotrebe, no što je društvo siromašnije, veća je primljivost za manje optimalne načine tretmana bolesnika sa zakazivanjem organa.

Pokazalo se tijekom niza godina da je kontinuirana izobrazba zdravstvenih profesionalaca na planu prikupljanja organa prijeko potrebna, onako kako to kao obvezu provode mnoge zemlje, inače vrlo uspješne u stopi transplantiranih kadaveričnih organa. Naime, bez uspješnog prikupljanja organa od umrlih osoba nema transplantacije pa ni razvoja transplantacijske medicine

u bilo kojoj zemlji. Nakon dugotrajnih napora tijekom niza godina, pa i u suradnji s inozemnim stručnjacima, jasno je da Hrvatska ima kompetentne stručnjake i dovoljno snage sama provoditi kontinuiranu izobrazbu zdravstvenih profesionalaca za temelje kadaverične transplantacije organa.

Ovaj osnovni tečaj u trajanju od 20 sati bio je sastavljen tako da polaznici mogu dobiti sva potrebna temeljna znanja s medicinskog, zakonskog, etičkog i organizacijskog aspekta. Određene teme povjerene su odabranim predavačima, sveučilišnim nastavnicima i drugim stručnjacima, koji su u transplantacijskom području u Hrvatskoj bili od samih početaka ili su pak svojim dosadašnjim djelovanjem uvelike pridonijeli uspješnosti u našoj transplantacijskoj medicini.

U povodu tečaja izdana je i knjiga sa tekstovima svih predavanja pod naslovom I. tečaj za transplantacijske koordinatore, u nakladi Hrvatske donorske mreže. Knjigu je uredio Igor Povrzanović. Knjiga ima 174 stranice, sadržava i CD-ROM sa svim tekstovima i služi za kopiranje, tiskanje, pretraživanje i elektroničku distribuciju cijelog ili dijelova sadržaja pa je tako cjelokupno izdanje objavljeno na internetskim stranicama Hrvatske donorske mreže na adresi www.hdm.hr.

Sadržaj ciljanih tema podijeljen je u nekoliko poglavlja:

– Uvodni tekstovi
– Organizacija transplantacije u Hrvatskoj
– Davatelj organa i moždana smrt
– Eksplantacija
– Bioetički aspekti transplantacije
– Transplantacija i javnost.

U *Uvodnom dijelu* objašnjena je uloga transplantacijskog koordinatora i njegova važnost (I. Povrzanović), potreba neprestane izobrazbe (M. Zelić), kao i funkcioniranje transplantacijske mreže i mreže prikupljanja organa u nas (M. Bušić). Posebno je upozoreno na velike razlike u stupnju uspješnosti u prikupljanju organa, od svjetski vrhunskih rezultata u nekim regijama (Istra), do nekih županija i bolničkih ustanova, u kojima se nije do sada uspio dobiti nijedan organ za presađivanje. U dijelu organizacije transplantacije u Hrvatskoj, opisana je praksa transplantacijske koordinacije, kao i alokacija i distribucija organa (K. Vujaklija Stipanović).

Tu je prikazana i povijest transplantacije organa u svijetu i u Hrvatskoj autora I. Povrzanovića i P. Orlića, do sada najcjelovitiji prikaz tog područja u nas.

U poglavlju *Davatelj organa i moždana smrt* B. Krstulović dao je vrijedno izlaganje o detekciji, selekciji i evaluaciji davatelja organa, a N. Žgrablić i Z. Mitar o dijagnostici moždane smrti te najvažnije dijagnoze u medicini, kao i patofiziološkim mehanizmima koji karakteriziraju to stanje.

U poglavlju *Eksplantacije* posebno je vrijedno istaknuti područje dobivanja organa od umrlih osoba s nekucajućim srcem (obradio P. Orlić), o čemu postoje široka znanja, no vrlo malo uspješno presađenih organa iako su takvi zahvati uspješno izvedeni već ranih 70-ih godina. Razlozi za to kriju se u otporu javnosti i razumljivoj neodlučnosti liječnika, a s druge strane u nedovoljnim organizacijskim naporima u zdravstvenom sustavu.

S. Rački i P. Orlić donijeli su načela evaluacije i prezervacije organa, a J. Pasini i D. Pikot o evaluaciji kadaveričnog bubrega i njegovoj transplantaciji i organizacijskoj potpori kirurških i uroloških odjela u multieksplantacijskom postupku.

Bioetička pitanja transplantacije obradio je, s jednim od najvrednijih tekstova s tog područja, moralni teolog J. Grbac, sa svojim velikim iskustvom u području etike doniranja organa nakon smrti i jasnim stavovima, koji su i do sada uspješno uklanjali etičke dvojbe koje, kao ni u jednom području medicinskog rada, od samog početka prate područje transplantacije organa. Tu je također tekst anesteziologa N. Žgrablića o dobivanju dozvole od obitelji za uzimanje organa, toliko važnom trenutku u uspješnome transplantacijskom procesu.

U poglavlju *Transplantacija i javnost* opisana je uloga stanovništva u prikupljanju organa, kao i nezaobilazna i prijeko potrebna uloga medija u informiranju i stvaranju javne potpore, koju vodi Hrvatska donorska mreža.

Nažalost, tema o toliko važnim *ekonomskim* aspektima transplantacije organa nije uvrštena u knjigu zbog neodazivanja pozvanog autora. Ovaj nedostatak za cjelovitu obradu ovog polja nastojat će se nadoknaditi u budućnosti drugim izvorima.

Daljnji nedostatak kadaveričnih organa otvorilo bi put prema presađivanju od emocionalno vezanih ili drugih nesrodnih davatelja, što bi dodatno zakompliciralo i poskupilo prikupljanje organa i imalo nepredvidive posljedice. Nije, naime, opravdano uzimanje organa ili dijelova organa od živih davatelja kao izlika za neučinkovitost sustava prikupljanja s umrlih osoba. Zato je potrebno nastaviti Izobrazbu za prikupljanje organa i ona se mora provoditi sustavno i trajno. Sigurno će donijeti nova iskustva i znanja kako bi prikupljanje organa od umrlih bilo uspješnije, a time i buduća transplantacijska medicina u Hrvatskoj.

Prim. mr. sc. dr. Igor Povrzanović
predsjednik Hrvatske donorske mreže

ORGANIZATORI SIMPOZIJA

Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite
Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje, HLZ-a
Hrvatsko pedijatrijsko društvo, HLZ-a
Hrvatsko društvo traumatologa, HLZ-a
Hrvatsko gastroenterološko društvo

Hotel Opera, Zagreb, 1.–2. listopada 2004.

II. HRVATSKI SIMPOZIJ
KVALITETA TRANSFUZIJSKOG LIJEČENJA

s međunarodnim sudjelovanjem

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Predsjednica: Jasna Skodlar

Članovi: Gojko Buljat, Josip Grgurić, Verica Heđi-Ferenčević, Višnja Ivančan, Antoinette Kaić-Rak, Višnja Majerić-Kogler, Jadranka Mustajbegović, Milivoj Novak, Mladen Perić, Zoran Pitner, Vesna Polanda-Lasica, Ivo Rotkvić, Ana Stavljenić-Rukavina, Davor Štimac

TEME

Praćenje, vrednovanje i nadzor transfuzijskog liječenja

Nove spoznaje o transfuziji jedne doze eritrocita

Transfuzija plazme

Akutno krvarenje

Rekombinantni faktor VII (Novoseven) u kliničkoj primjeni

Prikaz multicentrične studije u Hrvatskoj: Prosudba transfuzijske terapije u različitim kliničkim disciplinama pomoću obrasca BIS (Blood Information Sheet) Svjetske zdravstvene organizacije

Okrugli stol na temu:

Smjernice za praćenje, vrednovanje i nadzor transfuzijskog liječenja

SLUŽBENI JEZICI: Hrvatski i engleski

KOTIZACIJA: Iznosi 300 kn i može se uplatiti na žiro račun Hrvatskoga liječničkog zbora broj 2360000-1101214818 poziv na broj 268-409.
Kotizacija uključuje sudjelovanje, bodove Hrvatske liječničke komore, simpozijske materijale i domjenak dobrodošlice.

PRIJAVA ZA SIMPOZIJ: Prijava se može poslati na internet-stranicu Društva: www.zdravstvo-kvaliteta.org.
Rok za prijavu i uplatu kotizacije: 1. rujan 2004.

KONTAKT: Dr. sc. Jasna Skodlar / Tel. 098 353 285 ili e-mail: zeljko.skodlar@zg.htnet.hr

HOTELSKI SMJEŠTAJ: »O Tours« d.o.o. Gajeva 6, 10000 Zagreb
Tel. +385 1 4831 444; Faks. +385 1 4813 010;
e-mail: otours@otours.hr
sanja.suhic@otours.hr

I. Hrvatski kongres o neuromuskularnim bolestima
II. Hrvatski neurofiziološki kongres
IV. Hrvatski kongres neurofizioloških tehničara

održat će se

u Dubrovniku, 24. – 26. rujna 2004. godine

Organizatori:

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Ministarstva zdravstva RH
Referentni centar za neuromuskularne bolesti i kliničku elektrofimioneurografiju HLZ-a
Hrvatsko društvo za dječju neurologiju

Klinika za neurologiju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Hrvatsko društvo neurofizioloških tehničara
Savez društava distrofičara Hrvatske
Društvo oboljelih od mijastenije gravis Hrvatske

Osobe za kontakt:

gđa Milica Jug, KBC Zagreb, Klinika za neurologiju
tel. +385 1 2388 116

gđa Aleksandra Novosel, Klinika za neurologiju
tel. + 385 1 2388 343

e-mail: nmb-nfl-dubrovnik2004@net.hr

Kotizacija:

do 30. 4. 2004.	– 1100 kn
od 1. 5. do 31. 8. 2004.	– 1400 kn
od 1. 9. do 19. 9. 2004.	– 1600 kn
nakon 20. 9.	– 1700 kn
kotizacija za 1 dan za liječnike	– 800 kn
kotizacija za 1 dan za tehničare	– 400 kn