UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Pariška klasifikacija *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* – prikaz dijagnostičkih kategorija u citologiji urina
Nives Ljubić, Koraljka Gjadrov Kuveždić, Biljana Jelić Puškarić, Valerija Miličić, Christophe Stemberger, Ankica Vasilj, Karmen Trutin Ostović
143

Standardizirani nalaz citološke analize urina – smjernice Hrvatskog društva za kliničku citologiju
Nives Ljubić, Christophe Stemberger, Koraljka Gjadrov Kuveždić, Biljana Jelić Puškarić, Valerija Miličić
147

IZVORNI RADOVI

Karakterizacija jetrenih tumora kontrastnim ultrazvukom: rezultati iz tercijarnog centra
Ivica Grgurević, Tomislav Bokun, Renata Huzjan-Korunić, Mirjana Vukelić-Marković, Boris Brkljačić, Gordana Ivanac, Gorana Aralica, Tajana Štoos-Veić, Anita Lukić, Marko Banić, Milan Kujundžić
150

KLINIČKA ZAPAŽANJA

Prikaz dvaju bolesnika s izoliranom neijatrogenom ozljedom žučnog mjehura
Ljiljana Pavošević, Luka Đudarić, Nikola Kopričanec
156

Svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica u bolesnika s urotelnim papilarnim karcinomom bubrežne nakapnice – prikaz bolesnice
Vjekoslav Andrić, Monika Ulamec, Danijel Justinić, Božo Krušlin
159

Angiosarkom desne pretklijetke kao uzrok tamponade srca i letalnog ishoda u tridesettrogodišnje bolesnice – prikaz nalaza obdukcije
Tihana Džombeta, Marija Milković Periša, Tanja Leniček, Davor Tomas, Božo Krušlin
163

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA

Etika u transplantaciji solidnih organa
Lada Zibar, Iva Ižaković, Marin Kuharić
167

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI

Nastava kemije i biokemije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u doba Frana Bubanovića
Vladimir Damjanović, Kristina Mlinac-Jerković, Svjetlana Kalanj-Bognar, Jasna Lovrić
174

IN MEMORIAM

Doc. dr. sc. Krešimir Kostović, prof. dr. sc. Ana Bobinac-Georgievski
180

VIJESTI

166

BROJ 5–6

LIJEČ VJESN 140:143–182 **ZAGREB, SVIBANJ–LIPANJ 2018.**

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

„The Paris System (TPS) for Reporting Urinary Cytology"
– presentation of diagnostic criteria in urinary cytology
Nives Ljubić, Koraljka Gjadrov Kuveždić, Biljana Jelić Puškarić, Valerija Miličić, Christophe Stemberger, Ankica Vasilj, Karmen Trutin Ostović
143

Standardised form to report the finding of cytological urinalysis – guidelines of the Croatian Society for Clinical Cytology
Nives Ljubić, Christophe Stemberger, Koraljka Gjadrov Kuveždić, Biljana Jelić Puškarić, Valerija Miličić
147

ORIGINAL ARTICLES

Characterization of liver tumors by contrast-enhanced ultrasound: single centre experience
Ivica Grgurević, Tomislav Bokun, Renata Huzjan-Korunić, Mirjana Vukelić-Marković, Boris Brkljačić, Gordana Ivanac, Gorana Aralica, Tajana Štoos-Veić, Anita Lukić, Marko Banić, Milan Kujundžić
150

CLINICAL OBSERVATIONS

Isolated traumatic injuries of the gallbladder – two case reports
Ljiljana Pavošević, Luka Đudarić, Nikola Kopričanec
156

Clear cell papillary renal cell carcinoma in a patient with urothelial papillary carcinoma of renal pyelon – report of a case
Vjekoslav Andrić, Monika Ulamec, Danijel Justinić, Božo Krušlin
159

Primary angiosarcoma of the right atrium as a cause of cardiac tamponade and death of a 33-year-old female patient – autopsy report
Tihana Džombeta, Marija Milković Periša, Tanja Leniček, Davor Tomas, Božo Krušlin
163

HEALTH CARE

Ethics in solid organ transplantation
Lada Zibar, Iva Ižaković, Marin Kuharić
167

FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY

Chemistry and biochemistry education at School of Medicine in Zagreb at the time of Fran Bubanović
Vladimir Damjanović, Kristina Mlinac-Jerković, Svjetlana Kalanj-Bognar, Jasna Lovrić
174

OBITUARIES

Doc. dr. sc. Krešimir Kostović, prof. dr. sc. Ana Bobinac-Georgievski
180

NEWS

166

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2018.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna; članarina za inozemne članove iznosi 54 eura. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS i HRČAK.

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.

Sadržaj iz časopisa Liječnički vjesnik smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (Telefon +385 1 46 93 310)

LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf

Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr) . Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosa autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.

The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)

LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.

It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines*; https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.

Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik (*Editorial*): maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

Originalni rad (*Original Research Article*): maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Stručni rad (*Professional Article*): maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Kratko priopćenje (*Short Communication*, *Brief Report*): maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prethodno priopćenje (*Preliminary Communication*): maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) (*Case Report (with Review of the Literature)*): maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Pismo uredniku (*Letter to the Editor*): maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.

Ispravak (*Erratum*): omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Urednički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.

All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.

Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.

2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist

ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the *Medical Subject Headings* (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multiword concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнički odbor će nakon vlasite procjene problema, materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure…) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu* (*International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images…) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style (*International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be

Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo,*** mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI (*Digital Object Identifier*) koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika.*

listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.

Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-16

PARIŠKA KLASIFIKACIJA *THE PARIS SYSTEM (TPS) FOR REPORTING URINE CYTOLOGY* – PRIKAZ DIJAGNOSTIČKIH KATEGORIJA U CITOLOGIJI URINA

„THE PARIS SYSTEM (TPS) FOR REPORTING URINARY CYTOLOGY" – PRESENTATION OF DIAGNOSTIC CRITERIA IN URINARY CYTOLOGY

NIVES LJUBIĆ[1], KORALJKA GJADROV KUVEŽDIĆ[2], BILJANA JELIĆ PUŠKARIĆ[3], VALERIJA MILIČIĆ[4], CHRISTOPHE STEMBERGER[5], ANKICA VASILJ[6], KARMEN TRUTIN OSTOVIĆ[7]

Deskriptori: Urin – citologija; Citodijagnostika – metode, standardi; Karcinom prijelaznog epitela – klasifikacija, patologija; Tumori mokraćnog mjehura – klasifikacija, patologija; Urotel – patologija; Gradus tumora

Sažetak. U ovom radu prikazujemo Pariško klasifikaciju dijagnostičkih kategorija u citologiji urina. Svjetska je radna skupina za citologiju urina osnovana 2013. godine radi uvođenja izjednačene terminologije i načina izvještavanja o nalazu u urološkoj citologiji. Smjernice za citologiju urina pod nazivom *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* objavljene su 2015. godine, a uključuju specifične dijagnostičke kategorije te pouzdane citomorfološke kriterije za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela. Dijagnostičke kategorije Pariške klasifikacije jesu: negativno na karcinom visokog stupnja (engl. *Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma* – NHGUC), atipične stanice prijelaznog epitela (engl. *Atypical Urothelial Cells* – AUC), suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (suspektno) (engl. *Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma* – SHGUC), karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (engl. *High-Grade Urothelial Carcinoma* – HGUC), neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Urothelial Neoplasm* – LGUN) i drugi maligni primarni i metastatski tumori te različite lezije.

Descriptors: Urine – cytology; Cytodiagnosis – methods, standards; Carcinoma, transitional cell – classification, pathology; Urinary bladder neoplasms – classification, pathology; Urothelium – pathology; Neoplasm grading

Summary. In this paper the Paris System (TPS) of classification in diagnostic criteria for urinary cytology is presented. The International Working Group for urinary cytology was founded in 2013 with the aim to introduce consistent terminology and a standardised way of reporting findings in urine cytology. The guidelines for urinary cytology published in 2015 under the title "The Paris System (TPS) for Reporting Urinary Cytology" include specific diagnostic categories and reliable cytomorphological features in diagnosing lesions of the transitional epithelium. The diagnostic criteria of the Paris System classification are: Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma – NHGUC, Atypical Urothelial Cells – AUC, Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma – SHGUC, High-Grade Urothelial Carcinoma – HGUC, Low-Grade Urothelial Neoplasm – LGUN, other malignant primary and metastatic tumours and different lesions.

Liječ Vjesn 2018;140:143–146

Članovi Hrvatskog društva za kliničku citologiju prihvatili su smjernice Svjetske radne skupine za citologiju urina pod nazivom *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* objavljene 2015. godine. Ovaj je rad prikaz smjernica Društva uz preporuku da se dijagnostičke kategorije prema pouzdanim citomorfološkim kriterijima TPS-a rabe za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela u rutinskoj bolničkoj praksi.

Temelji su Pariške klasifikacije urina nastali na 18. Svjetskom citološkom kongresu 2013. godine kada je osnovana Radna skupina za citologiju urina. Cilj ove skupine bio je uvesti izjednačenu terminologiju i način izvještavanja o nalazu u urološkoj citologiji po uzoru na Bethesdsku klasifikaciju (*The Bethesda system* – TBS) citologije cerviksa uterusa i štitnjače. Smjernice za citologiju urina pod nazivom *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* uključuju specifične dijagnostičke kategorije te pouzdane citomorfološke kriterije za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela. Glavni je cilj Pariške klasifikacije otkriti karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja, koji pokazuje veliku učestalost invazije duboke muskulature i metastatskog širenja.

Dijagnostičke kategorije Pariške klasifikacije jesu:

- negativno na karcinom visokog stupnja (engl. *Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma* – NHGUC)

[1]**Zavod za patologiju i citologiju, KB Sveti Duh** (dr. sc. Nives Ljubić, dr. med.), [2]**Zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Koraljka Gjadrov Kuveždić, dr. med.), [3]**Klinički zavod za citologiju i citogenetiku, KB Merkur** (Biljana Jelić Puškarić, dr. med.), [4]**Klinički zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Valerija Miličić, dr. med.), [5]**Zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Christophe Stemberger, dr. med.), [6]**Zavod za kliničku citologiju, KBC Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Ankica Vasilj, dr. med.), [7]**Zavod za patologiju i citologiju, KB Dubrava** (prim. dr. sc. Karmen Trutin Ostović, dr. med., prof. v. š.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Miličić, Klinički zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek; e-mail: valerija.mj@gmail.com

Primljeno 24. svibnja 2017., prihvaćeno 5. ožujka 2018.

- atipične stanice prijelaznog epitela (engl. *Atypical Urothelial Cells* – AUC)
- suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (suspektno) (engl. *Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma* – SHGUC)
- karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (engl. *High-Grade Urothelial Carcinoma* – HGUC)
- neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Urothelial Neoplasm* – LGUN)
- drugi maligni primarni i metastatski tumori te različite lezije.

Pariška klasifikacija dijagnostičkih kategorija u citologiji urina

Patogeneza karcinoma prijelaznog epitela

Patogeneza karcinoma prijelaznog epitela uključuje dva osnovna patogenetska mehanizma, hiperplaziju i displaziju. Hiperplazija stanica prijelaznog epitela češća je; čak 80% svih slučajeva karcinoma prijelaznog epitela počinje hiperplazijom stanica prijelaznog epitela koja progredira u karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja. Ovaj je put genski stabilan i karakteriziran aberacijom receptora 3 čimbenika rasta fibroblasta (engl. *Fibroblast Growth Factor Receptor* 3 – FGFR3) koja je dokazana u više od 80% slučajeva karcinoma prijelaznog epitela niskog stupnja. Ovi su tumori karakterizirani visokom rekurencijom, ali neagresivnim ponašanjem. Mehanizam displazije odgovoran je za 20% karcinoma prijelaznog epitela. On preko displazije vodi do formiranja papilarnog tumora visokog stupnja ili u manjem postotku slučajeva *karcinoma in situ*, odnosno ravnog karcinoma prijelaznog epitela. To je također visokorekurentni tumor, ali uz to ima i visoki rizik od progresije u mišićnoinvazivni tumor s metastazama u limfne čvorove i udaljenim metastazama. Ovaj je put genski nestabilan i povezan s pojavom dodatnih mutacija. Najčešća je mutacija gena p53 (TP53) koja se nađe u otprilike 60% ovih tumora.

Za razumijevanje patogeneze karcinoma prijelaznog epitela važno je istaknuti da se ključne molekularne promjene povezane s patogenetskim putem displazije, posebno mutacija TP53, koje su snažno povezane s karcinomom prijelaznog epitela visokog stupnja, međusobno isključuju s molekularnim promjenama patogenetskog puta hiperplazije. Prije se smatralo da će u jednom trenutku patogenetskog puta hiperplazije karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja razviti dodatne mutacije (RAS-mutacija) i progredirati u karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. Smatralo se da stopa progresije iznosi 10%. Novije studije upućuju na to da neinvazivni karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja ima vrlo niski rizik od progresije (1 – 5%). Uz to, RAS se mutacija, za koju se smatralo da je nužna za progresiju u karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja, isključuje s mutacijom FGFR3 koja je karakteristična za patogenetski put niskog stupnja malignosti. Iz toga proizlazi da su ova dva patogenetska puta neovisna: karcinomi prijelaznog epitela visokog i niskog stupnja dvije su potpuno različite bolesti. To otkriće ima potencijalno veliko značenje pa se već javljaju prijedlozi da tumore nastale patogenetskim putem hiperplazije ne treba nazivati karcinomima nego lezijama, analogno Bethesdskoj klasifikaciji cervikalnih lezija.

Kao zaključak autori Pariške klasifikacije navode da su klinički važne neoplazme jedino one koje imaju sposobnost invazije duboke muskulature, a to je karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. Zbog toga je glavni princip Pariške klasifikacije otkriti karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. U skladu s tim sve reaktivne promjene, infekcije i neneoplastična stanja, ali i stanovite citološke značajke neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja svrstavaju se u negativnu dijagnostičku kategoriju, za koju je predložen naziv negativno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja.

Primjerenost uzoraka urina

Odluka o primjerenosti uzorka zasniva se na procjeni koliko je uzorak reprezentativan za određenu anatomsku lokalizaciju/leziju. Prema Pariškoj klasifikaciji, pojam „primjerenosti" odnosi se samo na korisnost uzorka u dijagnosticiranju ili otkrivanju sumnje na karcinom prijelaznog epitela.

Primjerenost uzorka urina uključuje kvantitativne (celularnost, volumen ili oboje) i kvalitativne (degenerativne promjene, prisutnost elemenata koji otežavaju interpretaciju i sl.) parametre uzorka. Uzorci urina potpuno prekriveni krvlju ili upalnim stanicama klasificiraju se kao nezadovoljavajući ili nedijagnostički. Analogno drugim područjima citologije, prisutnost atipičnih, suspektnih ili malignih stanica odmah svrstava uzorak u primjeren.

Volumen u algoritmu primjerenosti u urološkoj citologiji ima ulogu samo kod spontano izmokrenih urina budući da uzorci dobiveni cistoskopijom imaju tehnički zadane volumene i njihova se primjerenost bazira na vještinama cistoskopičara te se mjeri brojem stanica. Za spontano izmokrene urine Pariška klasifikacija ne definira kriterije primjerenosti, jedino upozorava na istraživanje čiji rezultati upućuju na to da je količina od 30 mL prikladna u laboratorijima koji rabe SurePath® za svježe spontano izmokrene urine.

Primjerenost urina dobivenih cistoskopijom oslanja se na studiju sa zaključkom da uzorak treba imati barem 20 dobro očuvanih, dobro vidljivih stanica prijelaznog epitela na 10 velikih vidnih polja. Budući da se do ovih vrijednosti došlo metodom ThinPrep, trebaju se provesti dodatna istraživanja za ostale metode pripreme uzoraka.

Negativno na karcinom visokog stupnja (engl. Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma *– NHGUC)*

Uzorak urina, dobiven spontano ili instrumentacijom, smatra se benignim (NHGUC) ako su u njemu prisutne benigne stanice prijelaznog, žljezdanog ili pločastog epitela. Benigne površinske stanice prijelaznog epitela (engl. *umbrella cells*) veće su stanice oblika otvorenog kišobrana, obilne, često vakuolizirane citoplazme, centralno smještene velike jezgre (mogu biti binuklearne i multinuklearne) i nježnih staničnih rubova. Iako mogu djelovati „atipično", niski omjer jezgra/citoplazma (N/C), nježni stanični konkavni rubovi i vakuolizirana citoplazma nedvojbeno upućuju na njihovu benignu prirodu. Budući da povremeno sadržavaju abnormalnu količinu DNK, mogu prikazati lažno pozitivan nalaz pri uporabi dodatnih metoda, uključujući fluorescentnu *in situ* hibridizaciju – FISH (engl. *Fluorescence In Situ Hybridization*).

Benigni fragmenti tkiva prijelaznog epitela (engl. *Benign urothelial tissue fragments* – BUTF) u spontano izmokrenom uzorku prikazuju se u nakupinama pravilno raspore-

đenih stanica jednolikih jezgara, fino zrnatog kromatina. Mogu se naći u urinu nakon, npr., pregleda prostate kod muškaraca, nakon *jogginga*, abdominalnog pregleda. U uzorku dobivenom cistoskopijom izgledaju kao papilarne nakupine nježnih rubova, međutim, nemaju fibrovaskularnu stromu.

Promjene na stanicama izazvane nefrolitijazom prikazuju se i u trodimenzionalnim fragmentima tkiva prijelaznog epitela i u nakupinama stanica prijelaznog epitela povećanog omjera N/C. U ovim je slučajevima uzrok „atipičnog" izgleda poznat (nefrolitijaza), stoga se svrstavaju u kategoriju NHGUC.

Promjene na stanicama prijelaznog epitela mogu biti uzrokovane bakterijskim i virusnim infekcijama. Stanice inficirane *polyomavirusom* povećane su, a cijelu površinu također povećane jezgre zauzima veća inkluzija uz homogenizirani kromatin, održan tek uskim rubom. Iako nalikuju na maligne stanice (zbog čega je uvriježen izraz *decoy-stanice*), imaju okrugle pravilne jezgre s intaktnom jezgrinom membranom.

Promjene na stanicama mogu biti izazvane terapijom (radioterapijom, imunoterapijom i kemoterapijom). Stanice i jezgre povećane su, ali uz održan omjer N/C. Kromatin je fino zrnat, može biti prisutna multinukleacija te veće vakuole u citoplazmi. Ako postoje dvojbe o prirodi staničnih promjena, indicirane su dodatne metode poput FISH-a. U urinu dobivenom nakon kirurške intervencije skretanja urinarnog toka stanice su najčešće žljezdanog podrijetla (*ileal conduit*, *indiana pouch*, plastika mjehura s pomoću crijevne sluznice). U svim slučajevima promjena na stanicama uzrokovanih različitim vrstama terapije citomorfološki se nalaz može interpretirati samo uz poznavanje kliničkih podataka o pacijentu.

Atipične stanice prijelaznog epitela
(engl. Atypical Urothelial Cells – *AUC)*

Jedan od glavnih ciljeva Pariške klasifikacije bio je uvođenje jedinstvenih morfoloških kriterija za dijagnostičku kategoriju AUC te smanjivanje njezine učestalosti u citološkim nalazima. Zbog nepostojanja jasnih i izjednačenih kriterija vrlo je širok raspon učestalosti atipija u citološkim nalazima (2 do 31%).

Ova dijagnostička kategorija odnosi se na uzorke koji sadržavaju stanice prijelaznog epitela s izraženom blagom do umjerenom citološkom atipijom, koja ne zadovoljava kriterije za suspektno ili HGUC. Kategorija AUC ne uključuje uzorke kod kojih nalazimo nakupine morfološki urednih stanica prijelaznog epitela (fragmente tkiva) bez izražene citološke atipije. Takvi uzorci uvrštavaju se u kategoriju NHGUC, kao i uzorci s citološkim abnormalnostima kod kojih nam je poznat uzrok takvih citoloških promjena (*polyomavirus* i druge infekcije, reaktivne *umbrella-stanice*, reaktivne promjene povezane s kamencima, dijagnostičkim ili terapijskim postupcima). AUC također obuhvaća uzorke kod kojih je zbog loše očuvanosti i degenerativnih promjena na stanicama teško odrediti točan stupanj citološke atipije.

Proučavaju se četiri citomorfološka obilježja: omjer jezgre i citoplazme, hiperkromazija, nepravilnost jezgrine membrane te nepravilnost kromatina. Analiziraju se dobro očuvane stanice prijelaznog epitela koje nisu iz površinskog sloja.

Za postavljanje dijagnoze AUC-a promjene na stanicama moraju zadovoljavati glavni kriterij (omjer N/C > 0,5) te jedan od dodatnih kriterija (hiperkromazija, nepravilan rub jezgrine membrane ili nepravilan, grub, grudast kromatin). Prisutnost dvaju ili više dodatnih kriterija upućuje na SHGUC.

Suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (suspektno) (engl. Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma – *SHGUC)*

Ova dijagnostička kategorija odnosi se na uzorke koji sadržavaju stanice prijelaznog epitela s jakom atipijom. Citomorfološke promjene izrazitije su od promjena u dijagnostičkoj kategoriji AUC, ali nisu zadovoljeni kvantitativni kriteriji (broj abnormalnih stanica) za dijagnozu karcinoma prijelaznog epitela visokog stupnja.

Kao i kod atipije, proučavaju se četiri citomorfološka obilježja (omjer N/C, hiperkromazija, nepravilnost jezgrine membrane te nepravilnost kromatina) na dobro očuvanim stanicama prijelaznog epitela, koje nisu iz površinskog sloja.

Za postavljanje dijagnoze SHGUC-a promjene na stanicama moraju zadovoljavati dva glavna kriterija (omjer N/C najmanje 0,5 – 0,7 i izražena umjerena do jaka hiperkromazija) te najmanje jedan od dodatnih kriterija (nepravilan rub jezgrine membrane ili nepravilan, grudast kromatin).

Ako postoje stanice prijelaznog epitela koje zadovoljavaju navedene morfološke kriterije, odluka o svrstavanju uzorka u kategoriju suspektno ili pozitivno na HGUC ovisi o broju abnormalnih stanica. Do sada nije definiran točan broj suspektnih stanica pri kojemu se sa sigurnošću može postaviti dijagnoza HGUC-a te se preporučuje raspon od 5 do 10 abnormalnih stanica kao granica (*cut off*), uzimajući u obzir jačinu atipije svih abnormalnih stanica, anamnestičke podatke te vrstu analiziranog uzorka. Kod pacijenata s postojanjem HGUC-a u anamnezi te pri analizi spontano izmokrenog urina koji je obično slabije celularan od urina dobivenog cistoskopijom, dovoljno je pet abnormalnih stanica za postavljanje dijagnoze HGUC-a. Međutim, kod uzoraka dobivenih instrumentacijom iz gornjeg urinarnog trakta preporučuje se prisutnost najmanje deset abnormalnih stanica za postavljanje dijagnoze pozitivno na HGUC.

Za postavljanje dijagnoze SHGUC-a omjer jezgre i citoplazme mora biti najmanje 0,5 – 0,7 te se preporučuje da najmanje jedna abnormalna stanica u uzorku pokazuje omjer > 0,7. Također se preporučuje pri procjeni omjera N/C uzeti u obzir vrstu analiziranog uzorka, anamnestičke podatke te jačinu atipije. Tako se kod pacijenata s postojanjem HGUC-a u anamnezi te pri analizi spontano izmokrenog urina može postaviti dijagnoza suspektno i kada je omjer N/C abnormalnih stanica 0,5 – 0,7, dok se kod uzoraka dobivenih cistoskopijom preporučuje da omjer N/C bude veći od 0,7.

Ne preporučuje se postavljati dijagnozu SHGUC-a na degenerativno promijenjenim stanicama. Uzorci kod kojih je zbog loše očuvanosti i degenerativnih promjena na stanicama teško odrediti točan stupanj citološke atipije uključuju se u kategoriju AUC. To je posebno važno pri analizi spontano izmokrenih urina u kojima je često prisutna stanična degeneracija.

Karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (engl. High-Grade Urothelial Carcinoma – *HGUC)*

Citologija urina važna je pretraga za probir i dijagnostiku novonastalih karcinoma prijelaznog epitela, za otkrivanje recidiva te ostalih neoplazma. Osjetljivost citologije urina kreće se u rasponu od 10 do 43,6% za karcinome niskog stupnja, dok je za HGUC od 50 do 85%. Ovisno o načinu uzimanja uzorka urina, kao i vrsti kliničke prezentacije, ukupna se specifičnost urina kreće u rasponu od 26,3 do 88%, dok je specifičnost u dijagnostici HGUC-a znatno viša (78 – 100%).

Prema konsenzusu Pariške klasifikacije, HGUC se dijagnosticira na temelju ovih kriterija: najmanje 5 – 10 abnormalnih stanica, omjer N/C 0,7 ili veći, umjerena do teška hiperkromazija jezgara, izrazito nepravilna jezgrina membrana i grubo grudast kromatin. Ostale važne citomorfološke karakteristike jesu: stanični pleomorfizam, varijacije u staničnoj veličini i obliku (ovalne, izdužene, plazmocitoidne – *Comet-stanice*), oskudna, svijetla ili gusta citoplazma, istaknute jezgrice, mitoze, detritus i upala.

Neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. Low-Grade Urothelial Neoplasm – *LGUN)*

U skladu s terminologijom upotrijebljenom u klasifikaciji WHO/ISUP 2004 LGUN je termin koji označava papilarne neoplazme prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Papillary Urothelial Neoplasm* – LPGUN) u koje pripadaju papilom, papilarna neoplazma prijelaznog epitela niskoga malignog potencijala (engl. *Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential* – PUNLMP) i papilarni karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Papillary Urothelial Carcinoma* – LGPUC), kao i ravne neoplazme prijelaznog epitela niskog stupnja. U citološkim uzorcima nije bitno razlikovati navedene lezije, međutim, važno je odvojiti ih od HGUC-a i *karcinoma in situ* (CIS).

Dijagnoza LGUN-a može se postaviti samo uz nalaz trodimenzionalnih papilarnih nakupina stanica (koje su definirane kao nakupine stanica u kojima postoji preklapanje jezgara i stvaranje papila) s fibrovaskularnom stromom koja uključuje kapilare.

Dijagnoza LGUN-a može se razmotriti i u ovim situacijama, iako bi takve uzorke trebalo kategorizirati u skupinu NHGUC: nalaz trodimenzionalnih nakupina stanica bez fibrovaskularne jezgre ili povećan broj pojedinačnih monotonih intermedijarnih i bazalnih stanica.

Obilježja poput citoplazmatske homogenosti, blage nepravilnosti jezgrine membrane i povećanog omjera N/C karakteristike su LGPUC-a. Ovakve promjene mogu biti povezane i s karcinomom prijelaznog epitela visokog stupnja, ali ako ne postoje ostala obilježja HGUC-a, svrstavaju se u kategoriju negativno.

Drugi maligni primarni i metastatski tumori te različite lezije

Tumori u mokraćnome mjehuru koji nisu podrijetla prijelaznog epitela rijetki su i čine manje od 5% svih tumora mokraćnog mjehura. Obično su jako agresivni, često se otkrivaju u poodmaklom stadiju bolesti i stopa je preživljenja niska. Za njihovo rano i ispravno dijagnosticiranje potreban je multidisciplinarni pristup (klinički podaci, radiološki nalazi). Metastaze u mokraćni mjehur rijetke su i nužno je utvrđivanje prethodnoga primarnog tumora kako bi se isključila mogućnost primarnoga neurotelnog karcinoma.

Tumori urotrakta koji nisu podrijetla prijelaznog epitela mogu biti epitelni tumori (adenokarcinom, planocelularni karcinom), neuroendokrini tumori (karcinoid i neuroendokrini karcinom), neepitelni maligni tumori (sarkomi, hematološke maligne bolesti i melanom).

Planocelularni karcinom drugi je prema učestalosti maligni tumor urotrakta i može se podijeliti na onaj udružen sa shistosomijazom i onaj koji to nije. Obično je dobro diferenciran (60%) i pokazuje obilno orožnjavanje.

Adenokarcinom je treći prema učestalosti maligni tumor urotrakta. S obzirom na podrijetlo, može biti vezikalni i urahalni, a prema morfologiji mucinozni, enterički, poput stanica prstena pečatnjaka (*signet ring*), mješavina svih nabrojenih tipova i adenokarcinom bez posebnih karakteristika, ne drugačije specificiran.

Neuroendokrini karcinomi mokraćnog mjehura velikih i malih stanica izuzetno su rijetki te čine manje od 1% malignih tumora mokraćnog mjehura. Češći je onaj s malim stanicama, sličan karcinomu malih stanica pluća. Tumorske su stanice pozitivne na neuroendokrine markere (sinaptofizin, kromogaranin, CD56).

Maligne lezije vretenastih stanica u mokraćnome su mjehuru rijetke. Mogu se naći: sarkomatoidni urotelni karcinom, leiomiosarkom, angiosarkom i neklasificirani sarkom.

Hematološke bolesti kao limfom i plazmocitom mogu se otkriti u urinu citološki, ali je nužno napraviti analizu stanica protočnim citometrom. Primarni je melanom mjehura rijedak, češći je metastatski i potrebno ga je dokazati imunocitokemijskim ili citokemijskim metodama.

Nove metode u citologiji urina

Dodatni se testovi u urološkoj citologiji mogu podijeliti u dvije osnovne grupe – oni bazirani na stanicama te oni koji se oslanjaju na nemorfološku analizu samog urina. Preporuke Pariške klasifikacije u poglavlju o novim metodama ističu u kojim je dijagnostičkim kategorijama određeni test najpouzdaniji, a radi izbjegavanja nepotrebnog testiranja u područjima s minimalnom ili nikakvom koristi i time tragaju za što boljim odnosom uloženoga i dobivenoga.

Dva su testa bazirana na stanicama odobrena od Američke agencije za hranu i lijekove (*U.S. Food and Drug Administration* – FDA), UroVysion® (U-FISH; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, SAD) i ImmunoCyt/UCyt+® (uCyt; Diagnocure Inc, Quebec, Kanada). Indicirani su za postavljanje dijagnoze karcinoma prijelaznog epitela u pacijenata s hematurijom ili praćenje pacijenata s prethodnim karcinomom mokraćnog mjehura. Danas se U-FISH smatra testom koji najviše obećava, a oslanja se na detekciju numeričkih i strukturnih kromosomskih aberacija koje su karakteristične za karcinom prijelaznog epitela te se rijetko nađu u zdravim stanicama. U-Cyt je imunofluorescentni test zasnovan na detekciji triju proteina, koji su izraženi ponajprije u malignim stanicama prijelaznog epitela.[1]

LITERATURA

1. *Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF (ur.*). The Paris system for reporting urinary cytology. 1. izd. New York: Springer; 2015.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-17

STANDARDIZIRANI NALAZ CITOLOŠKE ANALIZE URINA – SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA KLINIČKU CITOLOGIJU

STANDARDISED FORM TO REPORT THE FINDING OF CYTOLOGICAL URINALYSIS – GUIDELINES OF THE CROATIAN SOCIETY FOR CLINICAL CYTOLOGY

NIVES LJUBIĆ[1], CHRISTOPHE STEMBERGER[2], KORALJKA GJADROV KUVEŽDIĆ[3], BILJANA JELIĆ PUŠKARIĆ[4], VALERIJA MILIČIĆ[5]

Deskriptori: Urin – citologija; Citodijagnostika – metode, standardi; Medicinski nalazi – standardi; Karcinom prijelaznog epitela – klasifikacija, patologija; Tumori mokraćnog mjehura – klasifikacija, patologija; Urotel – patologija; Gradus tumora; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Radi jasnijeg priopćavanja rezultata citološke analize urina i izjednačavanja terminologije članovi Hrvatskog društva za kliničku citologiju izradili su standardizirani obrazac za priopćavanje nalaza citološke analize urina. Prihvaćene su dijagnostičke kategorije Pariške klasifikacije citologije urina te dodani opisi netumorske problematike urološke citologije. Predviđeno je da nalaz sadržava podatke o pacijentu, vrsti analiziranog uzorka, makroskopski pregled, metode obrade uzorka, primjerenost uzorka, citomorfološki opis i semikvantitativnu procjenu epitelnih i upalnih stanica, mikroorganizme, nestanične elemente, prisutnost i morfologiju eritrocita, dijagnozu prema Pariškoj klasifikaciji, komentar i zaključak te preporuke.

Descriptors: Urine – cytology; Cytodiagnosis – methods, standards; Medical records – standards; Carcinoma, transitional cell – classification, pathology; Urinary bladder neoplasms – classification, pathology; Urothelium – pathology; Neoplasm grading; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. In order to report clearly the results of cytological urinalysis and to standardise the terminology, the members of the Croatian Society for Clinical Cytology have elaborated a standardised form to report the finding of cytological urinalysis. The diagnostic criteria of the Paris Classification of Urinary Cytology have been accepted and further non-malignant challenges have been added. The report contains information on the patient, type of specimen, macroscopic assessment, method of processing, adequacy of specimen, cytomorphological description and semi-quantitative analysis of epithelial and inflammatory cells, non-cellular elements, existence and morphology of erythrocytes, diagnosis in line with the Paris classification, comment, conclusion and recommendation.

Liječ Vjesn 2018;140:147–149

Radna je grupa za citologiju urina Hrvatskog društva za kliničku citologiju temeljem smjernica Svjetske radne skupine za citologiju urina pod nazivom *The Paris System* (TPS) *for Reporting Urine Cytology* izradila standardizirani obrazac za priopćavanje nalaza citološke analize urina, uz preporuku da se ugradi u informatičke sustave bolnica na državnoj razini. To je učinjeno radi jasnijeg načina izvještavanja o nalazima citološke analize urina, izjednačavanja terminologije, mogućnosti usporedbe rezultata i kontrole kvalitete. Prihvaćene su dijagnostičke kategorije Pariške klasifikacije citologije urina, uz istodobno poštovanje dugogodišnje tradicije citologije urina u Republici Hrvatskoj. Autori su u ovom radu pokušali objasniti značenje pojedinih dijagnostičkih kategorija, odnosno izraditi upute za pisanje nalaza.

Osnovni podaci: u zaglavlju svakog nalaza navedeni su podaci o pacijentu (prezime i ime pacijenta, datum rođenja, adresa i matični broj osiguranika, OIB, broj laboratorijskog protokola, datum prijma uzorka i izdavanja nalaza) te o liječniku koji je uputio pacijenta na pretragu. Potrebno je navesti uputnu dijagnozu te osnovne kliničke podatke (urološka anamneza, podaci o prethodnim dijagnostičko-terapijskim postupcima i prvi dan posljednje menstruacije kod žena).

Podaci o analiziranom uzorku: za interpretaciju nalaza nuždan je podatak o vrsti uzorka. Potrebno je navesti radi li se o spontano izmokrenom urinu, urinu iz katetera ili uzorku dobivenom pri cistoskopiji. Kod uzoraka dobivenih cistoskopijom navode se vrsta uzorka (urin ili ispirak) te točna lokalizacija (mokraćni mjehur, lijevi ili desni ureter). Druge vrste uzoraka kao što su uzorak iz nefrostome ili konduita mogu se navesti pod „drugo".

Makroskopski pregled: navesti broj uzoraka te za svaki pojedini uzorak volumen primljenog materijala, boju i prozirnost.

Metode: potrebno je navesti način obrade i bojenja uzorka (sedimenti, stanični blokovi; nativno, supravitalno, May-Grünwald-Giemsino bojenje i bojenje prema Papanicolaouu) te eventualno učinjene dodatne metode (citokemija, imunocitokemija, FISH, test-traka radi utvrđivanja biokemijskih karakteristika urina i drugo).

Primjerenost uzorka: nalaz sadržava podatak o primjerenosti uzorka: zadovoljava li za interpretaciju ili je li ona

[1]**Zavod za patologiju i citologiju, KB Sveti Duh** (dr. sc. Nives Ljubić, dr. med.), [2]**Zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Christophe Stemberger, dr. med.), [3]**Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Koraljka Gjadrov Kuveždić, dr. med.), [4]**Zavod za citologiju i citogenetiku, KB Merkur** (dr. sc. Biljana Jelić Puškarić, dr. med.), [5]**Klinički zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayer u Osijeku** (prof. dr. sc. Valerija Miličić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Miličić, Klinički zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek; e-mail: valerija.mj@gmail.com

Primljeno 24. svibnja 2017., prihvaćeno 5. ožujka 2018.

Prezime i ime/Surname and name: _____ Datum rođenja/Date of birth: _____

Broj protokola/Protocol number: _____ Datum prijma uzorka/Date of receipt of the sample: _____

KLINIČKI PODACI/CLINICAL DATA:

VRSTA UZORKA/SPECIMEN TYPE: *(izbornik za odabir)*

☐ spontano izmokreni urin/voided urine

☐ urin iz katetera/catheterized urine

☐ uzorak dobiven cistoskopijom
/Instrumented urinary tract specimen:
☐ urin/urine ☐ ispirak/bladder washing specimen

☐ mokraćni mjehur/urinary bladder

☐ ureter ☐ *lijevo/left* ☐ *desno/right*

☐ Drugo/Other:

PRIMJERENOST UZORKA/SPECIMEN ADEQUACY

☐ **Zadovoljava za interpretaciju/Adequate**
☐ **Otežana interpretacija/Difficult interpretation**
☐ **Razlog/Reason:**
☐ **Ne zadovoljava za interpretaciju/Inadequate:**
☐ **Razlog/Reason:**

CITOMORFOLOŠKA ANALIZA URINA /CYTOPATHOLOGY REPORT

☐ **Mikroorganizmi/Microorganisms**
☐ Bakterije/bacteria ☐ Gljive/fungi
☐ Promjene povezane s *Polyomavirusom* (*decoy-stanice*)
/Viral cytopathic effect consistent with polyoma (BK) virus
☐ Drugo/Other:
☐ **Stanice prijelaznog epitela/Urothelial cells**
☐ Reaktivno promijenjene stanice
/reactive cellular changes associated with
☐ promjene povezane s upalom/Inflammation
☐ promjene povezane s dijagnostičko-terapijskim postupkom
/Treatment effects
☐ promjene povezane s litijazom/Nephrolithiasis
☐ promjene povezane s/Changes associated with:

☐ **Ostale epitelne stanice/Other epithelial cells:**
☐ Stanice pločastog epitela/squamous cells:
☐ Drugo/Other:
☐ **Upalne stanice/Inflammatory cells**:
☐ Limfociti/lymphocytes
malo/little – umjereno/moderately – obilno/abundantly
☐ Neutrofilni granulociti
malo/little – umjereno/moderately – obilno/abundantly
☐ Eozinofilni granulociti
malo/little – umjereno/moderately – obilno/abundantly
☐ Drugo/Other:
☐ **Eritrociti/Erythrocytes***:*
malo/little – umjereno/moderately – obilno/abundantly
☐ Dismorfni/Glomerularni / dysmorphic/glomerular (%)

☐ **Nestanični elementi/Non-cellular elements:**
☐ Cilindri/Casts:
☐ Kristali/Crystals:
☐ Drugo/Other:

Citotehnolog/Cytotechnologist:

MAKROSKOPSKI PREGLED/MACROSCOPIC EXAMINATION:

Broj uzoraka, volumen primljenog materijala, opis boje i prozirnosti za svaki uzorak; u programu organizirano na način da se dodaje potreban broj uzoraka/ Number of samples, volume of received material, color description and transparency for each sample

BIOKEMIJSKE KARAKTERISTIKE (test-traka) /BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS (test strips):

METODA/METHOD:

☐ Sedimenti/sediments ☐ Stanični blok/cell block

☐ Nativni pregled/Native review ☐ MGG

☐ Supravitalno obojen materijal/supravital ☐ PAPA/Pap-stained

☐ Citokemija/Cytochemistry:
Prostor za upisivanje upotrijebljenih metoda i rezultata

☐ Imunocitokemija/Immunocytochemistry:
Prostor za upisivanje upotrijebljenih metoda i rezultata

☐ FISH ☐ Drugo/Other:

DIJAGNOSTIČKE KATERGORIJE PREMA PARIŠKOJ KLASIFIKACIJI/THE PARIS SYSTEM FOR REPORTING URINARY CYTOLOGY

☐ **Negativan na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (NHGUC)/Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma (NHGUC)** *(vidi citomorfološku analizu urina)*

☐ **Atipične stanice prijelaznog epitela (AUC) /Atypical Urothelial Cells(AUC)**

☐ **Lezija prijelaznog epitela niskog stupnja (LGUN) /Low-Grade Urothelial Neoplasia (LGUN)**

☐ **Suspektan karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (SHGUC)/Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma(SHGUC)**

☐ **Karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (HGUC) /High-Grade Urothelial Carcinoma (HGUC)**

☐ **Druge maligne neoplazme/Other Malignancies – Primary and Metastatic and Miscellaneous Lesions:**

KOMENTAR I ZAKLJUČAK/COMMENT AND CONCLUSION:

PREPORUKE/RECOMMENDATIONS:

☐ Ponoviti pretragu/repeat the test

☐ *navesti u kojem periodu treba ponoviti pretragu*

☐ Urološka obrada/Urological treatment

☐ Nefrološka obrada/Nephrological treatment

Specijalist kliničke citologije/Cytopathologist:

Slika 1. *Standardizirani nalaz citološke analize urina*
Figure 1. *Standardised form to report the finding of cytological urinalysis*

otežana (navesti razlog: zbog prisutnosti velikog broja granulocita ili stanica krvi, degenerativnih promjena prijelaznog epitela, kontaminacije stanicama pločastog epitela ili stranim materijalom). Urin ne zadovoljava za interpretaciju ako u analiziranim uzorcima nisu prisutne stanice prijelaznog epitela.

Citomorfološka analiza urina: opisuju se epitelni, neepitelni i nestanični elementi prisutni u uzorku urina.

Mikroorganizmi i citopatske promjene uzrokovane virusima: u ovom dijelu nalaza navode se prisutnost gljiva i bakterija te promjene na stanicama povezane s virusnom infekcijom kao što su *decoy-stanice* pri infekciji *Polyomavirusom*.

Stanice prijelaznog epitela: opisuju se prisutnost i izgled stanica prijelaznog epitela: morfološki uredne stanice, degenerativno promijenjene stanice, reaktivne, atipične, suspektne i maligne stanice. Uz poznavanje kliničkih podataka reaktivne promjene na stanicama možemo povezati s upalom, nefrolitijazom, dijagnostičko-terapijskim postupkom i drugim.

Ostale epitelne stanice: opisuje se i prisutnost drugih epitelnih stanica: stanice pločastog epitela, stanice cilindričnog epitela i stanice bubrežnih kanalića.

Upalne stanice: navodi se prisutnost te se semikvantitativno u tri kategorije (malo, umjereno, obilno) procjenjuje broj limfocita, neutrofilnih granulocita, eozinofilnih granulocita i drugih upalnih stanica (stanice monocitno-makrofagnog sustava).

Eritrociti: brojnost se eritrocita opisuje u tri kategorije: malo, umjereno i obilno. U slučaju kliničkog upita morfologije eritrocita određuju se u sedimentima spontano izmokrenog urina prisutnost i postotak dismorfnih/glomerularnih eritrocita. Pri nedovoljnom broju eritrocita (manje od 100) navodi se da u uzorku nije prisutan dostatan broj eritrocita za njihovu morfološku procjenu.

Nestanični elementi: od nestaničnih elemenata navode se nalaz kristala i cilindara (brojnost, opis) te ostali elementi poput nekrotičnog materijala, sluzi itd.

Dijagnoza prema pariškoj klasifikaciji: Pariška klasifikacija urina obuhvaća ove dijagnostičke kategorije:

– negativno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (NHGUC) uključuje uzorke s morfološki urednim epitelom. U ovu kategoriju pripadaju i uzorci u kojima nalazimo stanice prijelaznog epitela s morfološkim promjenama koje se mogu povezati s nekim poznatim kliničkim uzrokom (upala, litijaza, virusne infekcije, dijagnostičko-terapijski postupci). Važno je još jedanput naglasiti da se gore navedene promjene prema Pariškoj klasifikaciji urina ne svrstavaju u dijagnostičku kategoriju – atipične stanice prijelaznog epitela.

– atipične stanice prijelaznog epitela (AUC) karakterizira prisutnost stanica s izraženom blagom do umjerenom atipijom: povećani omjer jezgre i citoplazme (N/C) $\geq$ 0,5 uz izražen jedan od dodatnih kriterija (hiperkromazija, nepravilnost jezgrine membrane ili grudast kromatin).

– suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (SHUGC) uključuje stanice prijelaznog epitela s jakom atipijom: povećani omjer N/C $\geq$ 0,5 – 0,7 i umjerenu do jaku hiperkromaziju uz izražen jedan od dodatnih kriterija (nepravilan grudast kromatin i nepravilnost jezgrine membrane). Potrebno je naglasiti da je prisutna jaka atipija, ali je broj suspektnih stanica manji od 5 do 10 (ovisno o vrsti uzorka) i ne zadovoljava kvantitativni kriterij za dijagnozu HGUC-a.

– za dijagnozu karcinoma prijelaznog epitela visokog stupnja (HGUC) moraju biti ispunjeni ovi kriteriji: celularnost (najmanje 5 – 10 abnormalnih stanica s omjerom N/C $\geq$ 0,7), s izraženom umjerenom do jakom hiperkromazijom, grudastim kromatinom i nepravilnom jezgrinom membranom.

– neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (LGUN) podrazumijeva samo nalaz trodimenzionalnih papilarnih nakupina stanica prijelaznog epitela (koje su definirane kao nakupine stanica prijelaznog epitela u kojima postoje preklapanje jezgara i stvaranje papila) s fibrovaskularnim centrom koji uključuje kapilare. Ako stanice imaju samo neke citomorfološke karakteristike LGUN-a, nalaz se ispisuje kao NHGUC uz dodatni komentar (nikako ne kao AUC).

Osim malignih stanica prijelaznog epitela, u urinu se mogu naći i maligne stanice drugog podrijetla koje je morfološki teško razlikovati od stanica prijelaznog epitela.[1]

Komentar i zaključak: ovaj je dio predviđen za davanje svih dodatnih objašnjenja koja nisu obuhvaćena standardiziranim dijelom obrasca.

Preporuke: citološki nalaz sadržava i preporuke za daljnje dijagnostičke i kliničke postupke. Nalaz atipije nalaže konzultaciju urologa, dok suspektan i maligni nalaz iziskuje urološku obradu. Preporuka o ponavljanju pretrage ostavljena je indikaciji citologa, ovisno o subjektivnoj procjeni upalnih i degenerativnih promjena te prisutnosti kontaminacija koje onemogućuju citomorfološku analizu.

Preporuke radne grupe za urološku citologiju hrvatskog društva za kliničku citologiju

Način prikaza standardiziranog nalaza potrebno je dogovoriti s informatičkom službom matičnih bolnica prema predlošku (slika 1.). Ovakav je obrazac pripremljen za ugrađivanje u BIS ili neki drugi sustav koji se rabi uz pretpostavku da na konačnom nalazu bude vidljivo samo ono što pojedini citolog želi da bude vidljivo, a ne cijeli obrazac. Pojedina su polja „prazna" jer se očekuje opis ili ispis određenih podataka i zapažanja. Preporuka je radne grupe da se Pariška klasifikacija rabi u svim slučajevima, eventualno se mogu isključiti slučajevi s pedijatrijskom problematikom.

LITERATURA

1. *Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF (ur.*). The Paris system for reporting urinary cytology. 1. izd. New York: Springer; 2015.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-18

KARAKTERIZACIJA JETRENIH TUMORA KONTRASTNIM ULTRAZVUKOM: REZULTATI IZ TERCIJARNOG CENTRA

CHARACTERIZATION OF LIVER TUMORS BY CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND: SINGLE CENTRE EXPERIENCE

IVICA GRGUREVIĆ[1], TOMISLAV BOKUN[1], RENATA HUZJAN-KORUNIĆ[2], MIRJANA VUKELIĆ-MARKOVIĆ[2], BORIS BRKLJAČIĆ[2], GORDANA IVANAC[2], GORANA ARALICA[3], TAJANA ŠTOOS-VEIĆ[3], ANITA LUKIĆ[4], MARKO BANIĆ[1], MILAN KUJUNDŽIĆ[1]

Deskriptori: Jetreni tumori – dijagnostički prikaz, patologija; Ultrazvuk – metode; Kontrastna sredstva; Sumporov heksafluorid; Poboljšanje kvalitete slike – metode; Osjetljivost i specifičnost

Sažetak. *Cilj:* Prikazati rezultate primjene kontrastnog ultrazvuka (engl. *contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) u tercijarnom centru radi dijagnostičke karakterizacije jetrenih tumora. *Bolesnici i metode:* Retrospektivno su analizirani rezultati CEUS-a pri definiranju vrste jetrenih tumora u sukcesivno uključenoj kohorti bolesnika (od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine). Definitivna dijagnoza vrste tumora postavljena je na temelju standardizirane kliničke obrade, što je uključivalo pregled magnetskom rezonancijom i/ili višeslojnim CT-om, tkivno uzorkovanje (biopsija ili citološka punkcija) u slučajevima kada nalaz nije bio jasan te patohistološku analizu reseciranog materijala operiranih bolesnika. *Rezultati:* U 90 bolesnika (48 M, 42 Ž, 57 ± 15 godina) analizirana su 132 jetrena tumora (68 benignih i 64 maligna), prosječne veličine 30 (8 – 130) mm. Nalaz CEUS-a imao je visoku točnost (senzitivnost 98,44%, specifičnost 83,82%, površina ispod krivulje ROC 0,91) za razlikovanje benignih tumora od malignih. *Zaključak:* Rezultati našeg Centra potvrđuju visoku dijagnostičku točnost i neškodljivost CEUS-a u karakterizaciji jetrenih tumora.

Descriptors: Liver neoplasms – diagnostic imaging, pathology; Ultrasonography – methods; Contrast media; Sulfur hexafluoride; Image enhancement – methods; Sensitivity and specificity

Summary. *Aim:* To demonstrate the results of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for diagnostic characterization of liver tumors (LT) in a tertiary-care hospital. *Patients and methods:* Results of CEUS examinations of LT in successively included patients from January 1st 2015 to December 31st 2016 were retrospectively analyzed. Definite diagnosis was made through standardized clinical workup including MRI and/or MSCT, tissue sampling (biopsy or cytology) in cases when imaging was inconclusive, as well as pathohistological analysis of resected specimens in patients that underwent surgery. *Results:* In 90 patients (48 M, 42 F; age 57±15) 132 LT were analyzed (68 benign and 64 malignant), with average size of 30 (8-130) mm. CEUS demonstrated excellent diagnostic performance to differentiate between benign and malignant LT (sensitivity 98.44%, specificity 83.82%, AUC 0.91), without adverse reactions. *Conclusion:* Our results demonstrate high diagnostic accuracy and safety of CEUS for characterization of LT.

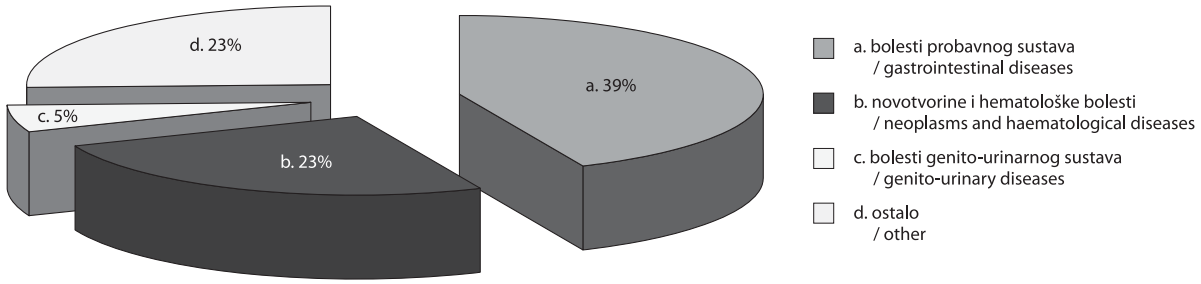
Liječ Vjesn 2018;140:150–155

Jetreni tumori izazovan su problem za kliničara jer se često ne može temeljem jedne pretrage definirati o kakvoj se vrsti tumora radi, a to je najvažnija spoznaja koja određuje daljnji postupak i prognozu za bolesnika. U svakodnevnoj kliničkoj praksi ultrazvuk je najčešće prva dijagnostička metoda kojom se detektira postojanje tumora u jetri.[1] Međutim, ultrazvuk u sivoj skali, a ni različiti modaliteti doplerske analize nemaju dovoljnu dijagnostičku pouzdanost za karakterizaciju tumora, uključujući razlikovanje benignih od malignih te njihovo svrstavanje u pojedinu tkivnu kategoriju.[2–5] Zbog toga je vrlo često potrebno pribjeći daljnjim dijagnostičkim procedurama, koje uključuju jednu ili više slikovnih metoda (magnetska rezonancija (MRI) i/ili višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT)), dobivanje uzorka tkiva biopsijom, citološkom punkcijom, kao i pretragu drugih organa radi definiranja primarnog tumora ako se sumnja na metastatsku bolest. Ovakav postupak iziskuje dodatno vrijeme, nosi određeni rizik za bolesnika zbog invazivnosti i zračenja, poskupljuje dijagnostički postupak i u cijelosti opterećuje zdravstveni sustav. Budući da je ultrazvuk vrlo široko do-

[1]**Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (doc. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.; Tomislav Bokun, dr. med.; doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.), [2]**Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb** (Renata Huzjan-Korunić, dr. med.; Mirjana Vukelić-Marković, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.; doc. dr. sc. Gordana Ivanac, dr. med.), [3]**Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Dubrava, Zagreb** (doc. dr. sc. Gorana Aralica, dr. med.; Tajana Štoos-Veić, dr. med.), [4]**Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Opća bolnica Varaždin** (Anita Lukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Grgurević, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; e-mail: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

Primljeno 16. lipnja 2017., prihvaćeno 13. ožujka 2018.



Slika 1. *Distribucija uputnih dijagnoza za ambulantne bolesnike grupiranih prema klasifikaciji MKB-10*
Figure 1. *Distribution of diagnoses according to ICD-10 classification for outpatients referred to abdominal ultrasound examination*

stupna i neškodljiva metoda, kao imperativ se nametnulo traženje rješenja kako bi se na licu mjesta (koncept *point-of-care*) moglo definitivno dijagnostički razriješiti bolesnika kojemu se ultrazvučnim pregledom u sivoj skali ili nekim drugim dijagnostičkim modalitetom utvrdilo postojanje ili sumnja na žarišnu promjenu/jetreni tumor. U tom su smislu od 2001. g. u kliničku primjenu ušla kontrastna ultrazvučna sredstva od kojih je najrašireniija primjena sumpor-heksafluorida. Radi se o sredstvu koje nakon otapanja u vodi stvara mjehuriće manje od veličine eritrocita i koje se nakon iv. injekcije zadržava samo u krvotoku oko pet minuta tijekom kojih se ultrazvukom sa sniženim mehaničkim indeksom (da ne dođe do oštećenja mjehurića) može analizirati mikroperfuzija zanimljivog tkiva, u ovom slučaju jetrenog tumora.[6,7] Nakon 15 minuta sumpor-heksafluorid gotovo se potpuno izluči iz organizma kroz pluća u izdahnutom zraku. Kontrast nije nefrotoksičan te se može primjenjivati i kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem, a iznimno rijetko zabilježene su alergijske reakcije.[6,7] Kontraindiciran je kod bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili pomoćne tvari u kontrastu, kod postojanja desno-lijevih *shuntova*, u teškoj plućnoj hipertenziji, nereguliranoj arterijskoj hipertenziji, adultnome respiratornom distresnom sindromu, dok se zbog nedostatka podataka ne preporučuje ni primjena u trudnoći.[6,7] Poseban oprez savjetuje se pri nestabilnoj kardijalnoj bolesti (kardijalna dekompenzacija, nestabilna angina tijekom sedam dana, aktualni ili recentno preboljeli infarkt ili koronarna intervencija, teški poremećaji ritma) jer u takvih bolesnika nastup alergijske reakcije može rezultirati hemodinamskom nestabilnosti opasnom za život.[6,7]

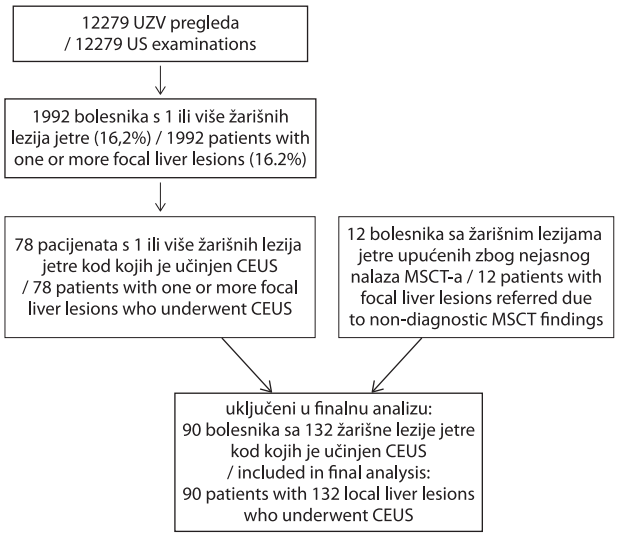
Velike studije, uključujući i metaanalizu publiciranu 2013. godine, pokazale su da je kontrastni ultrazvuk (engl. *contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) visokopouzdana metoda za karakterizaciju jetrenih tumora s točnosti koja prelazi 90%.[8,9] Podloga za primjenu ultrazvučnog kontrasta u razlikovanju benignih jetrenih tumora od malignih nalazi se u dualnoj arterijskoj i venskoj opskrbi jetre krvlju i činjenici da se kontrast zadržava samo u krvožilnom sustavu te prikazuje mikrocirkulaciju u analiziranim žarišnim promjenama. Za maligne promjene karakteristična je opskrba arterijskom (neoangiogeneza), ali ne i portovenskom krvi. Nakon iv. aplikacije kontrast najprije dolazi u jetru arterijskim krvotokom, a tek zatim portovenskime. Zbog toga se maligne promjene brzo ispune kontrastom, a on iz njih i brzo otječe. Daljnjim utokom kontrasta u jetru portovenskim krvotokom dolazi do pojačanja UZ signala iz jetrenog parenhima, ali ne i iz malignih lezija koje nisu opskrbljene portovenskim krvotokom pa one zbog toga ostaju hipoopacificirane u odnosu prema okolnome parenhimu, što se naziva „fenomenom ispiranja" (engl. *washout*) kontrasta. Benigni tumori koji su opskrbljeni i portovenskom krvi ne pokazuju fenomen ispiranja, već su i u ranoj arterijskoj i kasnijoj venskoj fazi ispunjeni kontrastom.

Slijedom znanstvenih dokaza Europska federacija društava za ultrazvuk u medicini i biologiji (engl. *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* – EFSUMB) donijela je 2004. g. smjernice (revidirane 2008. i 2012. godine) za primjenu CEUS-a kod žarišnih jetrenih lezija.[6] U KB Dubrava sustavna primjena CEUS-a započela je nakon simpozija „Seminaria hepatologica: Liver tumors – multidisciplinary approach", koji je održan u prosincu 2014. godine uz potporu EFSUMB-a i Europskog udruženja za proučavanje jetre (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) u organizaciji KB-a Dubrava i Hrvatskoga gastroenterološkog društva te uz potporu Hrvatskog društva za ultrazvuk u medicini i biologiji i Hrvatskog društva za hepatobilijarnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora. U ovom radu prikazujemo vlastite rezultate primjene CEUS-a u karakterizaciji jetrenih tumora: a) primarno dijagnostičku točnost u razlikovanju benignih tumora od malignih; b) točnost u razlikovanju pojedinih histoloških vrsta tumora u ovim kategorijama.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U ovom istraživanju retrospektivno su analizirani rezultati primjene CEUS-a u karakterizaciji jetrenih tumora bolesnika pregledanih ovom metodom u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2016. godine u Jedinici za ultrazvuk Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu KB Dubrava. Uključeni su bolesnici kojima je na standardnom ultrazvučnom pregledu abdomena u sivoj skali utvrđena solidna žarišna promjena/-e u jetri, a koja prije nije bila poznata. Osim toga, uključeno je još 12 bolesnika kojima je u vanjskoj ustanovi napravljen MSCT abdomena te je nađena žarišna promjena u jetri, ali njezina se etiologija na temelju nalaza MSCT-a nije mogla pouzdano utvrditi pa je i njima u našoj UZ jedinici napravljen UZ abdomena, a zatim i CEUS. Pregled jetre CEUS-om radila su dva ultrasoničara s 18 (IG) i 10 (TB) godina iskustva u transabdominalnom ultrazvuku. U navedenom periodu u Jedinici za ultrazvuk Zavoda za gastroenterologiju učinjeno je 12.279 UZ pregleda, pri čemu su verificirana ukupno 1992 (16,2%) bolesnika s jednom ili više žarišnih lezija u jetri. Na slici 1. prikazana je distribucija uputnih dijagnoza za ambulantne bolesnike grupiranih prema klasifikaciji



Slika 2. *Grafički prikaz (engl. flow-chart) uključivanja bolesnika u studiju*
Figure 2. *Flow-chart of patient inclusion in the study*

MKB-10. Od navedenog broja pregleda CEUS je učinjen u 78 bolesnika, a još 12 bolesnika upućeno je na CEUS na temelju inkonkluzivnih nalaza MSCT-a iz vanjskih ustanova kako je već objašnjeno (slika 2.). U promatranom periodu ultrazvučni je kontrast tek bio registriran u Hrvatskoj, no njegova primjena još nije bila uključena u financijski paket nacionalnog osiguravajućeg zdravstvenog fonda. Zbog toga nije bila moguća šira i kontinuirana primjena CEUS-a, koja se provodila u skladu s mogućnostima nabavljanja kontrasta, a to je na kraju determiniralo broj učinjenih pretraga, tj. bolesnika koji su uključeni u ovu analizu. Nisu uključivani bolesnici s otprije poznatom dijagnostički definiranom žarišnom promjenom u jetri. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KB-a Dubrava.

Metode

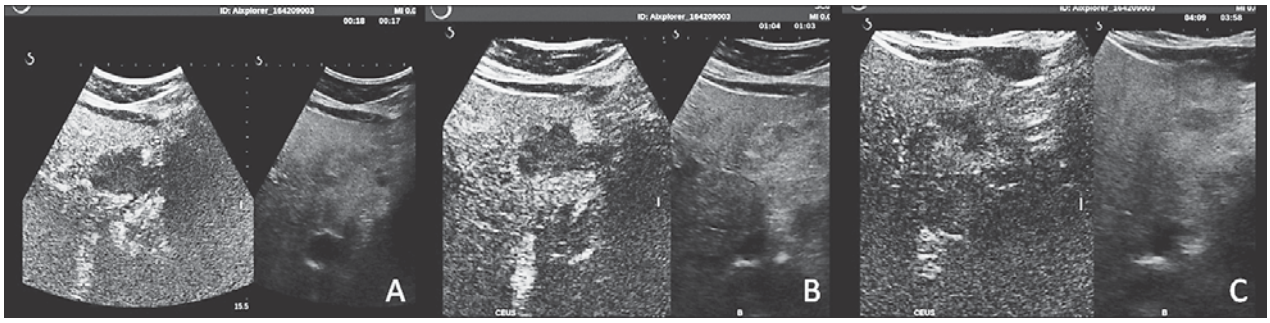
Kontrastni ultrazvuk jetre

Pretraga je rađena tako da se najprije ultrazvukom u sivoj skali prikazala lezija, nakon čega je pregled nastavljen CEUS-om. Svi ultrazvučni pregledi rađeni su na aparatu Aixplorer® (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Francuska), konveksnom abdominalnom sondom XC6-1, frekvencijskog opsega 1 – 6 MHz, u bolesnika koji su bili natašte, u položaju na leđima, nakon što im je prethodno uvedena braunila u lijevu kubitalnu venu. Nakon prikaza tumora uključen je CEUS mod čime se dobio podijeljeni prikaz slike ultrazvuka u sivoj skali i ultrazvuka s niskim mehaničkim indeksom (MI < 0,3), automatski prilagođenim za kontrastno skeniranje. Nakon optimizacije slike u sivoj skali i CEUS modu sinkronizirano s uključivanjem mjerača vremena na uređaju počela je aplikacija kontrasta u obliku bolusne injekcije praćene aplikacijom 5 mL 0,9%-tnog NaCl prema uputama proizvođača.[6,7] Upotrijebljen je kontrast SonoVue®, Bracco SpA, Milano, Italija, u dozi od 5 mL iv. (2,5 mL za pacijente < 70 kg).[10] Nakon toga na kontrastnom dijelu ultrazvučnog prikaza praćene su vremenska i prostorna dinamika utoka kontrasta u analiziranu leziju pri čemu su se razlikovale tri faze (prema smjernicama EFSUMB-a): 1 – arterijska faza (10 – 30 s nakon početka aplikacije kontrasta), 2 – portovenska faza (30 – 120 s od početka aplikacije) i 3 – kasna faza (> 120 s od početka aplikacije kontrasta).[6] Svaki pregled trajao je 5 min. Zbog pojačane refleksije ultrazvučnih valova struktura u kojoj je pojačan utok kontrasta prikazuje se hiperopacificiranom u odnosu prema pozadini. Nakon završetka pregleda svaki je bolesnik opserviran tijekom dva sata.

Prema smjernicama EFSUMB-a, kriterij malignosti na temelju nalaza CEUS-a jest pojava ispiranja (*washout*) kontrasta iz promatrane lezije u portovenskoj ili kasnoj fazi.[6] Ostale postkontrastne karakteristike tipične za pojedinu vrstu tumora/lezije definirane su citiranim smjernicama i na temelju tih kriterija tumori su klasificirani u određenu tkivnu kategoriju. Ovdje navodimo opis postkontrastnih karakteristika najčešćih vrsta tumora:[6] hemangiomi se u arterijskoj fazi rubno nodularno opacificiraju kontrastom i u tom dijelu postaju hiperopacificirani, u portovenskoj fazi prati se centripetalna difuzija kontrasta prema centru lezije te hemangiom ostaje hiperopacificiran u odnosu prema okolnome jetrenom parenhimu i u kasnoj fazi (slika 3.); fokalna nodularna hiperplazija (FNH) brzo se puni kontrastom u arterijskoj fazi od centra prema periferiji, dok se u portovenskoj i kasnoj fazi može uočiti diskretno ispiranje iz središnjeg dijela lezije, a njezin ostatak ostaje hiperopacificiran u odnosu prema jetri i u kasnoj fazi; fokalno masna ili nemasna jetra perfundirana je jednako kao okolni parenhim te se nakon aplikacije kontrasta ne izdvaja od okolnog parenhima ni u jednoj od faza; hepatocelularni adenom u arterijskoj se fazi brzo ispuni kontrastom te ostaje hiperopacificiran u odnosu prema jetrenom parenhimu u portovenskoj i kasnoj fazi; hepatocelularni karcinom (HCC) brzo se u arterijskoj fazi napuni kontrastom i postaje hiperopacificiran u odnosu prema okolnome jetrenom parenhimu, dok se u portovenskoj ili kasnoj fazi uočava ispiranje pa tumor postaje hipoopacificiran u odnosu prema jetri (slika 4.); metastaze se najčešće u arterijskoj fazi ispune rubno ili u cijelosti kontrastom, nakon čega u portovenskoj fazi uslijedi brzo ispiranje i postaju hipoopacificirane u odnosu prema okolnom parenhimu (slika 5.); kolangiokarcinom (CCC) u arterijskoj fazi postaje hiperopacificiran rubno, dok se u portovenskoj fazi prati brzo ispiranje kontrasta te postaje hipoopacificiran u odnosu prema okolnoj jetri.

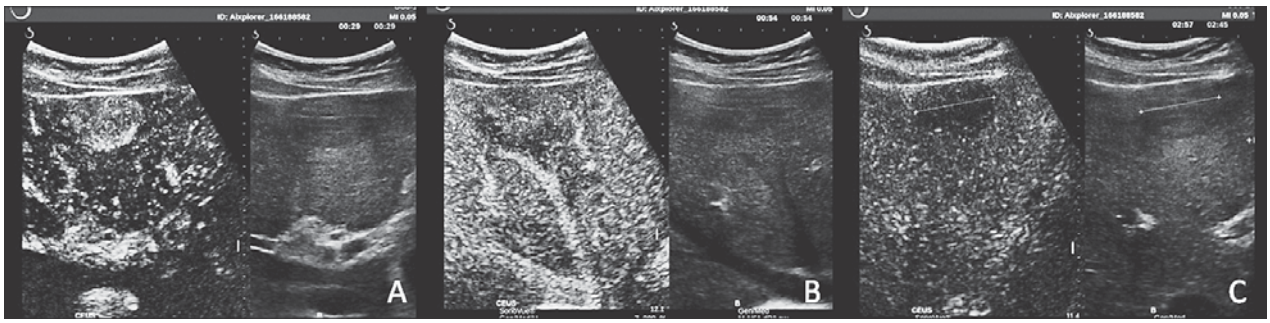
Utvrđivanje vrste žarišne promjene u jetri („zlatni standard")

S obzirom na limitirana vlastita praktična iskustva u primjeni CEUS-a, definitivna dijagnoza vrste analizirane žarišne promjene u jetri postavljena je temeljem standardizirane kliničke obrade sukladno relevantnim međunarodnim smjernicama,[11] što je uključivalo MSCT i/ili MRI pojačane kontrastom koji su izvođeni prema višefaznom protokolu, a svaki nalaz očitavala su dva iskusna radiologa. Prema citiranim smjernicama, tipičan nalaz jedne od navedenih slikovnih metoda pojačanih kontrastom može se smatrati definitivnim u pogledu utvrđivanja vrste (etiologije) analizirane žarišne promjene te nije potrebno tkivno uzorkovanje za postavljanje dijagnoze. Slijedom toga, ako je nalaz jedne pretrage bio karakterističan ili su se oba radiologa usuglasila oko konačne dijagnoze, taj je nalaz smatran konačnim. Ako nalaz prve primijenjene slikovne metode (najčešće MSCT-a) nije bio karakterističan ili ako se radiolozi nisu usuglasili oko etiologije analizirane promjene, obavljeno je snimanje jetre drugom slikovnom



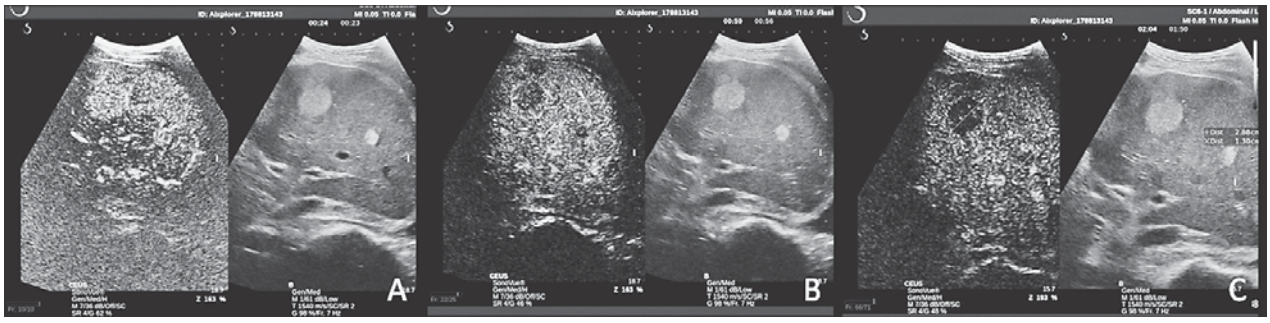
Slika 3. *CEUS prikaz hemangioma u sve tri faze: u arterijskoj (A) fazi vidi se rubno pojačana opacifikacija kontrastom, uz postupnu centripetalnu progresiju u portovenskoj (B) fazi. U kasnoj fazi (C) perzistira kontrast u leziji, tj. nema fenomena „ispiranja"*

Figure 3. *CEUS image of a hemangioma: (A) peripheral nodular opacification in arterial phase, followed by centripetal progression in porto-venous phase. Persistence of contrast within the lesion during the late phase (C), with no signs of „washout" phenomenon*



Slika 4. *CEUS prikaz hepatocelularnog karcinoma u sve tri faze: u arterijskoj (A) fazi vidi se brz utok kontrasta i lezija postaje hiperehogenija u odnosu prema okolnom parenhimu. U portovenskoj (B) i kasnoj fazi (C) kontrast se „ispire", tj. lezija postaje slabije opacificirana, hipoehogenija u odnosu prema okolnome jetrenom parenhimu*

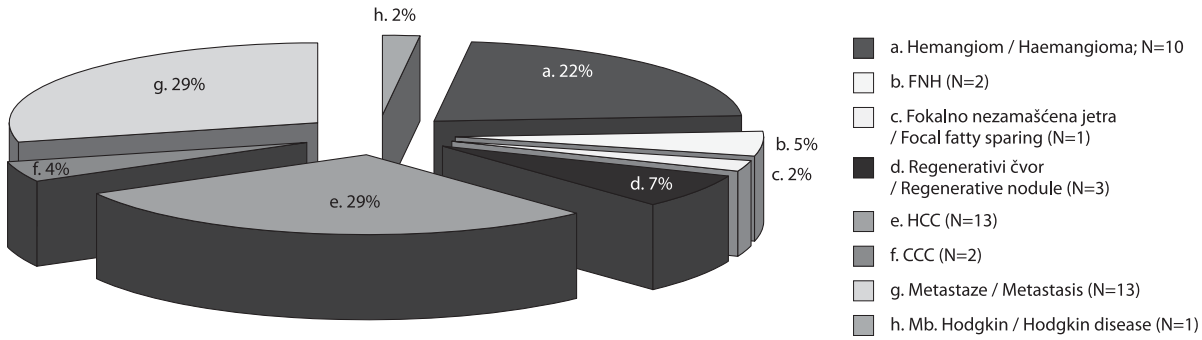
Figure 4. *CEUS image of hepatocellular carcinoma: due to fast influx of contrast in arterial phase (A) the lesion becomes more hyperechoic compared to the surrounding parenchyma. During the porto-venous (B) and late (C) phase „washout" phenomenon is observed rendering the lesion less opacified , i.e. hypoechoic as compared to the surrounding liver*



Slika 5. *CEUS prikaz hipervaskularne metastaze u sve tri faze: u arterijskoj (A) fazi vidi se jasna opacifikacija žarišne promjene koja je hiperehogenija od okolnog parenhima. U portovenskoj (B) i kasnoj fazi (C) kontrast se „ispire" te ona postaje hipoopacificirana, tj. hipoehogenija nego okolni jetreni parenhim*

Figure 5. *CEUS image of hypervascular metastasis: during the arterial phase (A) the lesion becomes clearly more hyperechoic as compared to the surrounding parenchyma. During the porto-venous (B) and late (C) phase contrast has been „washed-out" rendering the lesion less opacified, i.e. more hypoechoic in comparison to the surrounding liver*

metodom (u ovom slučaju MR-om). Ako je taj nalaz bio tipičan i oba su radiologa bila suglasna u njegovoj interpretaciji, on se smatrao dijagnostičkim. Međutim, ako ni nalaz druge slikovne metode nije bio karakterističan za pojedinu kategoriju tumora ili se radiolozi i dalje nisu mogli usuglasiti u njegovoj interpretaciji, pristupilo se tkivnom uzorkovanju (biopsija ili citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka) radi postavljanja definitivne dijagnoze. U dijela bolesnika učinjena je resekcija jetre prema kliničkoj indikaciji te je poslijeoperacijski napravljen uvid u patohistološki nalaz. Kod bolesnika u kojih je nalaz slikovne obrade govorio u prilog metastatskoj bolesti provedena je obrada radi identificiranja primarnog sijela tumora. Na temelju obrade bolesnika slijedom prikazanoga dijagnostičkog algoritma postavljena je konačna dijagnoza vrste, tj. etiologije analiziranog tumora, što se smatralo „zlatnim standardom". Dijagnoza vrste tumora postavljena CEUS-om uspoređena je s dijagnozom postavljenom ovako definiranim standardnim dijagnostičkim algoritmom („zlatnim standardom").



Slika 6. *Histološki tipovi tumora na temelju provedene dijagnostičke obrade prema opisu u tekstu: FNH = fokalna nodularna hiperplazija; HCC = hepatocelularni karcinom; CCC = kolangiocelularni karcinom; Regen. Nod. = regenerativni nodus; FFS = fokalno nezamašćena jetra*

Figure 6. *Histological types of tumors based on the diagnostic workup according to the protocol described in the Patients and methods section. (FNH = focal nodular hyperplasia; HCC = hepatocellular carcinoma; CCC = cholangiocellular carcinoma; Regen. Nod. = regenerative nodule; FFS = focal fatty sparing)*

Statistička analiza

Demografski podatci i podatci o tumorima prikazani su s pomoću deskriptivne statistike. Dijagnostička točnost CEUS-a testirana je u analizama *intention-to-diagnose* (u analizu su uključeni svi nađeni tumori) i *per-protocol* (iz analize su isključeni tumori kod kojih je nalaz CEUS-a bio inkonkluzivan) s pomoću dijagnostičkog testa u programu MedCalc 9.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija), a koji uključuje i analizu krivulje ROC. U oba slučaja određeni su senzitivnost, specifičnost i *likehood ratio* za razlikovanje malignih lezija od benignih temeljem postojanja fenomena ispiranja kontrasta u portovenskoj ili kasnoj fazi.

Rezultati

U periodu obuhvaćenom ovim istraživanjem CEUS je učinjen u 90 bolesnika (48 muškaraca i 42 žene), prosječne dobi 57 ± 15 godina, kod kojih su analizirana 132 jetrena tumora (68 benignih i 64 maligna), prosječne veličine 30 (8 – 130) mm. Kod 60 bolesnika analiziran je jedan tumor, kod 20 bolesnika dva, kod osam bolesnika tri, dok su kod dva bolesnika analizirana četiri jetrena tumora. Udio pojedinih histoloških oblika tumora uključenih u istraživanje prikazan je na slici 6. Među analiziranim tumorima jedan je bio < 10 mm, 39 ih je bilo veličine 10 – 20 mm, dok su preostala 92 bila > 20 mm.

Na temelju postkontrastnih karakteristika u odnosu prema referentnim kriterijima opisanim u poglavlju Metode[6,11] nalaz CEUS-a bio je konkluzivan u 113 (85,6%) slučajeva, a inkonkluzivan u 19 (14,4%). U analizi *intention-to-diagnose* na temelju nalaza CEUS-a mogli su se razlikovati benigni od malignih tumora uz senzitivnost 98,44%, specifičnost 83,82%, +LR 6,09, -LR 0,02 te površinu ispod krivulje ROC 0,91. U analizi *per-protocol* (nakon isključivanja inkonkluzivnih nalaza) površina ispod krivulje ROC dosegnula je vrlo visokih 0,96.

Ako se analizira podudarnost dijagnoze CEUS-om pojedine histološke kategorije tumora s dijagnozom postavljenom standardnim algoritmom obrade prema vrijedećim smjernicama („zlatnim standardom"), tada je u pristupu *intention-to-diagnose* 100 od ukupno 132 lezije bilo ispravno klasificirano CEUS-om (75,8%), dok se dijagnoza vrste tumora nije podudarala u 13/132 slučaja (9,8%), a inkonkluzivna je bila u 19/132 (14,4%). Ako se analiziraju samo konkluzivni nalazi (pristup *per-protocol*), tada je podudarnost iznosila 100/113 (88,5%), a nepodudarnih je bilo 13/113 (11,5%).

Ni u jednog bolesnika nije zabilježena alergijska reakcija, a ni bilo koja druga nuspojava tijekom i dva sata nakon aplikacije kontrasta.

Rasprava

Rezultati ove retrospektivne analize potvrdili su visoku dijagnostičku točnost i neškodljivost CEUS-a u karakterizaciji solidnih jetrenih tumora.

Dijagnostička točnost u razlikovanju benignih od malignih tumora u našem je istraživanju iznosila 91%, što je komparabilno s rezultatima koje su objavili drugi autori.[8–10,12] Rezultati velike njemačke multicentrične studije kojom je obuhvaćeno 1349 bolesnika sa žarišnim promjenama jetre pokazali su da se CEUS-om mogu pouzdano razlikovati benigne od malignih žarišnih promjena s točnošću od 90,3% (senzitivnost 95,8%, specifičnost 83,1%, PPV 95,4%, NPV 95,9%).[8] Pritom je dijagnostička točnost za lezije > 2 cm bila 92,2%, a za one < 2 cm 84,5%. Metaanaliza koja je obuhvatila 45 studija s ukupno analiziranih 8147 fokalnih promjena također je pokazala visoku točnost CEUS-a u dijagnozi malignih jetrenih promjena pri čemu su senzitivnost i specifičnost iznosile redom 93% (95%-tni CI: 91 – 95%) i 90% (95%-tni CI: 88 – 92%).[9] Iako su ultrazvučna kontrastna sredstva u primjeni već duže vrijeme, tek dolaskom sumpor-heksafluorida postignut je tehnički znatan napredak koji je ovo sredstvo učinio pouzdanim i sigurnim za karakterizaciju žarišnih promjena jetre.[6,13]

S obzirom na izvrsnu dijagnostičku izvedbu, CEUS se može smatrati metodom izbora u karakterizaciji novootkrivenih žarišnih promjena u jetri pod uvjetom da bolesnik nema kontraindikaciju ili stanje koje bi ga izložilo znatnom riziku od aplikacije sumpor-heksafluorida. Naime, najčešće se žarišne lezije otkrivaju na ultrazvučnom pregledu abdomena u sivoj skali, pri čemu je njihova incidencija u asimptomatskih pacijenata („incidentalomi") u rasponu od 15 do 31,5%.[1,14] S obzirom na to da ultrazvučna morfologija, a često ni doplerski nalaz ne pokazuju tipičnu sliku, uobičajeno je da se bolesnicima savjetuje ili ponavljanje UZ pregleda u određenim intervalima s određivanjem dodatnih laboratorijskih parametara uk-

ljučujući jetrene testove i tumorske biljege ili bez njih ili se šalju na dodatne slikovne pretrage kao što su MR ili MSCT jetre pojačani kontrastom, a katkad i na biopsiju radi tkivne verifikacije.[2–5] Ovakav postupak nije optimalan za bolesnika i zdravstveni sustav iz nekoliko razloga: i) u iščekivanju jasne dijagnoze bolesnici su do završetka dijagnostičkog postupka izloženi stresu, što zbog straha od nepoznavanja prirode žarišne promjene u jetri, što zbog straha od dijagnostičkih postupaka koji bolesnika izlažu zračenju ili rizicima od biopsije, ii) ovakav slijed opterećuje liste čekanja te iii) poskupljuje dijagnostički postupak. Zbog navedenih razloga CEUS je prihvatljiva alternativa, jer omogućava da se na licu mjesta prilikom uočavanja žarišne promjene u jetri s visokim stupnjem pouzdanosti ona definira na razini razlikovanja benigne lezije od malignih lezija, a u većini slučajeva i definitivno karakterizira prema histološkom tipu. Procijenjeni troškovi CEUS-a, ako se primijeni u nastavku UZ pregleda u sivoj skali, iznose 65 GBP-a, CT pojačan kontrastom stajao bi 116 – 162 GBP-a, dok bi cijena MRI-ja bila 189 GBP-a.[15] Prema analizi isplativosti (*cost-effectiveness*), CEUS se pokazao isplativijim u karakterizaciji novootkrivenih žarišnih promjena u jetri i probiru na HCC, dok je u praćenju bolesnika nakon operacije kolorektalnog karcinoma radi detekcije metastaza bio neznatno skuplji (za 1 GBP) u odnosu prema CT-u pojačanom kontrastom. Senzitivnost i specifičnost CEUS-a i MSCT-a pojačanog kontrastom bile su podjednake.[16] S obzirom na konvencionalni UZ u sivoj skali, CEUS se pokazao učinkovitijim pri detekciji metastaza u jetri. U njemačkoj multicentričnoj studiji koja je uključila 290 bolesnika praćenih ultrazvukom nakon operacije kolorektalnog karcinoma, CEUS-om su detektirane metastaze u 7% više pacijenata nego UZ-om u sivoj skali, a u onih kod kojih su već u sivoj skali detektirane metastaze CEUS-om je u 60% slučajeva nađen veći broj metastaza.[17]

U našoj kohorti bolesnika u 13% slučajeva nalaz CEUS-a nije bio konkluzivan. Razlozi za inkonkluzivnost mogu biti tehničke naravi (dubina smještaja lezije, atenuacija UZ snopa kod pretilih pacijenata) i posljedica limitiranog iskustva ispitivača s ovom metodom. Međutim, u komparaciji s iskusnim centrima broj inkonkluzivnih nalaza približno je jednak.[11]

Nedostatci ovog istraživanja jesu retrospektivni dizajn te stanovita selekcioniranost uzorka, pri čemu je potonje posljedica prethodno obrazloženih objektivnih okolnosti vezanih za dostupnost ultrazvučnog kontrasta. Osim toga, ovi rezultati nisu reprezentativni za opću populaciju jer proizlaze iz tercijarnog centra u kojemu je logično očekivati određenu selekcioniranost pacijenata koji se referiraju na ultrazvučne preglede. Dodatni prigovor na strukturu istraživane kohorte može se postaviti s obzirom na to da je 12 od 90 pacijenata (13,3%) upućeno na CEUS nakon što im je prethodno MSCT-om verificirana žarišna promjena u jetri. Međutim, kod ovih bolesnika MSCT je učinjen u vanjskoj ustanovi i nalaz je bio inkonkluzivan te je i kod njih proveden standardizirani dijagnostički algoritam radi definiranja vrste jetrenog tumora kako je prije opisano.

Zaključno, nakon što se ultrazvukom detektira žarišna promjena u jetri, primjena CEUS-a omogućava pouzdanu, sigurnu i brzu dijagnostiku na licu mjesta, diferenciranje benignih tumora od malignih i njihovo svrstavanje u pojedinu tkivnu kategoriju. Primjena CEUS-a znatan je napredak u razvoju ultrazvučne dijagnostike te skraćuje i pojednostavnjuje dijagnostičku karakterizaciju jetrenih tumora.

LITERATURA

1. *Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W i sur.* Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. Abdom Radiol (New York) 2016;1(1):25–32.
2. *Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F, Bolondi L.* Vascularity of liver tumours and recent advances in doppler ultrasound. J Hepatol 2001; 34(3):474–82.
3. *Chiorean L, Cantisani V, Jenssen C, Sidhu PS, Baum U, Dietrich CF.* Focal masses in a non-cirrhotic liver: The additional benefit of CEUS over baseline imaging. Eur J Radiol 2015;84(9):1636–43.
4. *Lencioni R, Della Pina C, Crocetti L, Bozzi E, Cioni D.* Clinical management of focal liver lesions: the key role of real-time contrast-enhanced US. Eur Radiol 2007;17(Suppl 6):F73–9.
5. *von Herbay A, Vogt C, Willers R, Häussinger D.* Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. J Ultrasound Med 2004;23(12):1557–68.
6. *Claudon M, Dietrich CF, Choi BI i sur.* Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012. Ultrasound Med Biol 2013; 39(2):187–210.
7. *European Medicines Agency.* SonoVue – uputa o lijeku. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000303/WC500055380.pdf. Pristupljeno: travanj 2017.
8. *Strobel D, Seitz K, Blank W i sur.* Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice (DEGUM multicenter trial). Ultraschall Med 2008;29(5):499–505.
9. *Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J i sur.* Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. Liver Int 2013;33(5):739–55.
10. *Piscaglia F, Corradi F, Mancini M i sur.* Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. BMC Cancer 2007;7(1):171.
11. *Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K.* ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. Am J Gastroenterol 2014;109(9):1328–47.
12. *Sporea I, Martie A, Bota S, Sirli R, Popescu A, Dănila M.* Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. J Gastrointestin Liver Dis 2014;23(1):57–63.
13. *Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents.* The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. Ultrasound Med Biol 2006;32 (9):1369–75.
14. *Choi SH, Kwon H-J, Lee S-Y i sur.* Focal hepatic solid lesions incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. Abdom Radiol (New York) 2016;41(2):265–72.
15. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) – contrast agent for contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver 2012. p. dg5. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/dg5. Pristupljeno: travanj 2017.
16. *Westwood M, Joore M, Grutters J i sur.* Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2013; 17(16):1–243.
17. *Bernatik T, Schuler A, Kunze G i sur.* Benefit of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Follow-Up Care of Patients with Colon Cancer: A Prospective Multicenter Study. Ultraschall Med 2015; 36(6):590–3.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-19

PRIKAZ DVAJU BOLESNIKA S IZOLIRANOM NEIJATROGENOM OZLJEDOM ŽUČNOG MJEHURA

ISOLATED TRAUMATIC INJURIES OF THE GALLBLADDER – TWO CASE REPORTS

LJILJANA PAVOŠEVIĆ[1], LUKA ĐUDARIĆ[1], NIKOLA KOPRIČANEC[1]

Deskriptori: Žučni mjehur – dijagnostički prikaz, ozljede; Tupe ozljede – dijagnostički prikaz; Kontuzija – dijagnostički prikaz; Ruptura – dijagnostički prikaz; Dijagnostički prikazi – metode; Ultrazvuk; Kompjutorizirana tomografija

Sažetak. Izolirane traumatske ozljede žučnog mjehura relativno su rijetka stanja koja mogu ugroziti život. U ovome radu prikazujemo dva bolesnika s izoliranom ozljedom žučnog mjehura i njihovu bolničku obradu, s naglaskom na doprinosu radiološke dijagnostike. Slikovne metode radiološke dijagnostike (ultrazvuk, višeslojna kompjutorizirana tomografija) imaju važno mjesto tijekom svih faza u bolničkom zbrinjavanju bolesnika s traumatskom ozljedom žučnog mjehura.

Descriptors: Gallbladder – diagnostic imaging, injuries; Wounds, nonpenetrating – diagnostic imaging; Contusions – diagnostic imaging; Rupture – diagnostic imaging; Diagnostic imaging – methods; Ultrasonography; Tomography, x-ray computed

Summary. Isolated traumatic injuries of the gallbladder are rare but, if inadequately recognized, potentially life-threatening conditions. In this paper we present two cases of treatment of isolated injuries with a special accent on the great contribution of the imaging diagnostic methods in both diagnosis and choosing the therapeutic approach of these conditions. Radiology imaging methods – ultrasound and computed tomography – have a significant role in all stages of the hospital treatment of patients with traumatic gallbladder injury, as well as in confirming the uneventful recovery of these patients.

Liječ Vjesn 2018;140:156–159

Ozljede žučnog mjehura i žučnih putova teško su kliničko stanje koje, iako prepoznato i liječeno, može postati opasno za život. Izolirane ozljede žučnog mjehura kao posljedica tupe neijatrogene traume abdomena relativno su rijetke, dok je incidencija ijatrogenih ozljeda žučnog mjehura od uvođenja laparoskopske kolecistektomije 1987. godine u znatnom porastu.[1] Najčešća lokalizacija neijatrogenih trauma bilijarnog sustava jest žučni mjehur. Ozljede ekstrahepatičkih žučnih vodova javljaju se u 3 – 5% svih trauma abdomena. Među njima je 85% penetrantnog tipa, dok se 15% odnosi na nepenetrantne ozljede abdomena (*blunt* traume) u okviru kojih su izolirane ozljede žučnog mjehura zabilježene u 85% slučajeva.[2,3] Burgess navodi da je u petogodišnjem razdoblju, u skupini od 24 bolesnika koji su podvrgnuti laparotomiji zbog tupe abdominalne traume u 8% bolesnika utvrđena izolirana ozljeda žučnog mjehura, a smrtni ishod kod takvih ozljeda utvrđen je u 16% slučajeva.[4] Kod nepenetrantnih ozljeda abdomena, u pogledu bilijarnog sustava, ozljede žučnog mjehura najčešće su, a zatim slijede ozljede intrahepatičkih (*ductus hepaticus communis*) i ekstrahepatičkih žučnih putova (*ductus choledochus*). Ozljede žučnog mjehura mogu se rano detektirati ultrazvučnim pregledom i kompjutoriziranom tomografijom. U hitnim stanjima pri sumnji na ozljedu bilijarnog sustava prednost treba dati ultrazvučnom pregledu abdomena kojim će se dobiti dovoljno kvalitativnih i kvantitavnih podataka za procjenu stanja pacijenta i planiranje daljnje kliničke obrade. Kolabiran žučni mjehur i perikolecistična kolekcija tekućine idu u prilog perforaciji žučnog mjehura. Kompjutorizirana tomografija uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva jasno prikazuje aktivno krvarenje koje je posljedica rupture arterije cistike. Hepatobilijarna scintigrafija često je nužna za sigurnu potvrdu ekstravazacije žuči iz perforiranoga žučnog mjehura u peritonealnu šupljinu. Primjena optimalnih metoda slikovne dijagnostike u ovim relativno rijetkim, ali klinički važnim stanjima pridonosi sniženju morbiditeta i mortaliteta od posljedica tupih trauma abdomena.[5]

U našem Odjelu za radiološku dijagnostiku i ultrazvuk u dvogodišnjem periodu (2014. – 2016. godine) obrađena su dva slučaja izolirane ozljede žučnog mjehura traumatske etiologije.

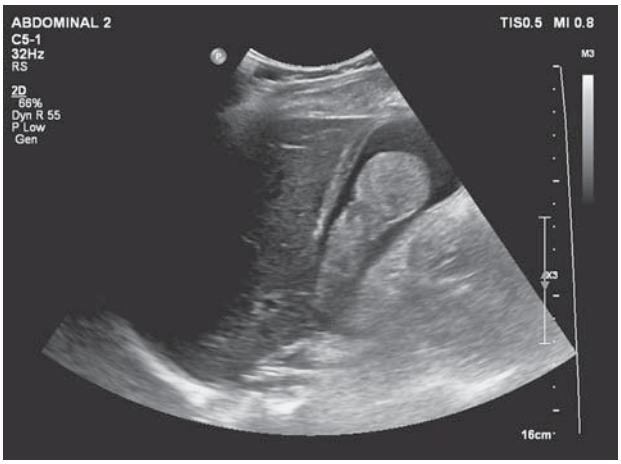
Prikaz 1. bolesnika.
Dg. Contusio, haematoma et ruptura vesicae felleae

Muškarac star 58 godina javio se u hitni prijam zbog udarca daskom u abdomen i bolova u gornjem dijelu abdomena. Pritom je izgubio dah i nekoliko minuta navodno bio bez svijesti. Nije imao mučninu niti je povraćao. Pre-

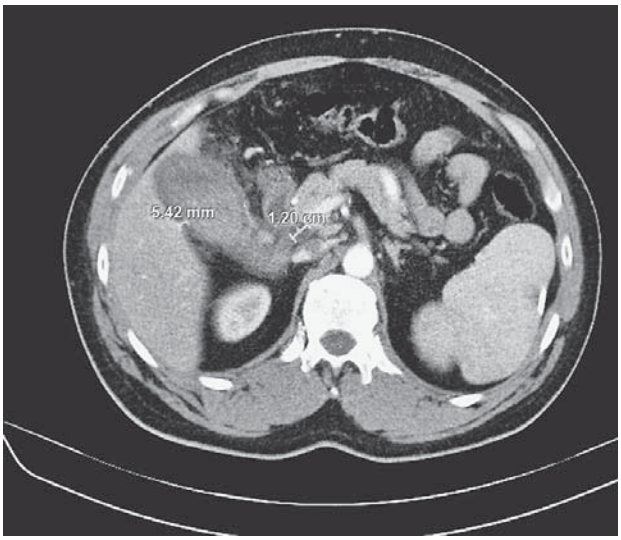
[1]**Odjel za radiološku dijagnostiku i ultrazvuk Opće bolnice Virovitica** (Ljiljana Pavošević, dr. med.; dr. sc. Luka Đudarić, dr. med.; Nikola Kopričanec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. L. Đudarić, Odjel za za radiološku dijagnostiku i ultrazvuk Opće bolnice Virovitica, Ljudevita Gaja 21, 33000 Virovitica; e-mail: lukadudaric@yahoo.com

Primljeno 11. srpnja 2017., prihvaćeno 20. travnja 2018.



Slika 1. *Ultrazvučni prikaz žučnog mjehura, horizontalni presjek. Hematom zauzima najveći dio volumena žučnog mjehura.*
Figure 1. *Ultrasonography of the gallbladder, horizontal section. Huge gallbladder hematoma filling almost the whole lumen of the gallbladder.*



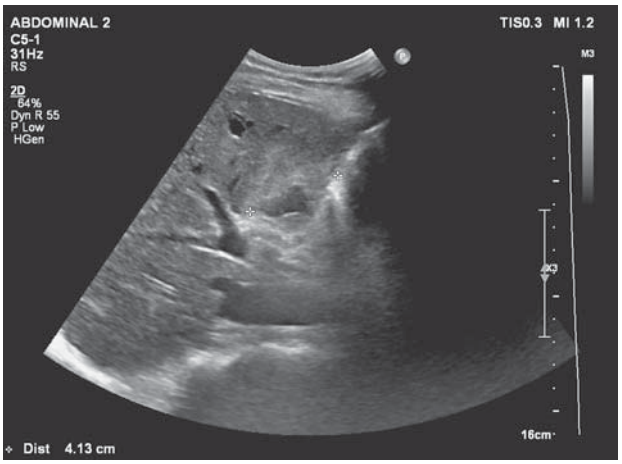
Slika 2. *Višeslojna računalna tomografija, horizontalni tomogram kroz kaudalne segmente jetre. Slobodna tekućina prikazuje se uz žučni mjehur, u hepatoduodealnom ligamentu i u području silazanog dijela duodenuma.*
Figure 2. *Multi-slice computer tomography trough caudal parts of the liver reveals free fluid collections localized along the gallbladder wall, at the hepatoduodenal ligament and descedent part of duodenum.*

gledom u hitnom prijmu ustanovila se napeta i bolna stijenka abdomena u desnoj epigastričnoj regiji, odnosno pod desnim rebrenim lukom. Hitno učinjeni nativni radiogram abdomena nije pokazao rendgenološke znakove ileusa niti pneumoperitoneuma. Hematološkim analizama utvrđene su blaga leukocitoza ($10{,}1 \times 10^9$/L) i neutrofilija (75,3%), smanjen broj limfocita ($0{,}5 \times 10^9$/L) i trombocitopenija (105×10^9/L). Od biokemijskih parametara utvrđeno je povišenje ukupnog (28,1 mmol/L) i konjugiranog bilirubina (10,9 mmol/L), aspartat-aminotransferaze (140 U/L), alanin-aminotransferaze (117 U/L) i gama-glutamiltransferaze (183 U/L).

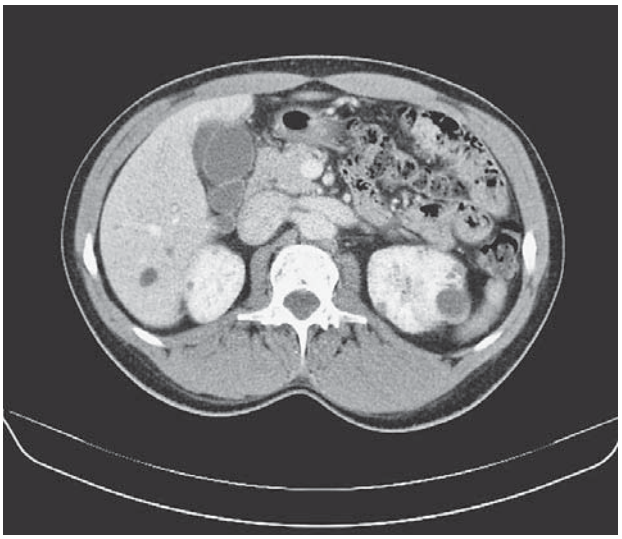
Ultrazvučnim pregledom abdomena dokazani su povećanje žučnog mjehura, dimenzija 12 × 5 cm, te zadebljana, edematozna stijenka dvostruke konture. U lumenu je prikazan ehogeni sadržaj koji odgovara hematomu, bez prikaza konkremenata, dok je anehogena žuč vidljiva samo u fundusu žučnog mjehura (slika 1.). Uz vanjsku konturu žučnog mjehura i u suphepatičkom prostoru prisutna je slobodna tekućina koja se prati prema silaznom dijelu duodenuma (kroz *lig. hepatoduodenale*). Pregledom jetre utvrđene su normalna veličina, pravilne konture i homogena struktura, bez fokalnih lezija parenhima. Intrahepatički i ekstrahepatički žučni vodovi bili su diskretno prošireni. U ostalom dijelu abdomena ultrazvučni pregled nije pokazao patoloških promjena. Na temelju ultrazvučnog nalaza posumnjalo se na perforaciju žučnog mjehura s ekstravazacijom žuči i krvarenjem u peritonealnu šupljinu te je indicirana višeslojna kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena. Nalaz kompjutorizirane tomografije uglavnom se podudarao s nalazom ultrazvučnog pregleda žučnog mjehura i pokazao je progresiju dilatacije intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, zadebljanje bulbusa i silaznog dijela duodenuma sa suženjem lumena i edemom papile Vateri (slika 2.). Pod pretpostavkom perforacije žučnog mjehura učinjena je eksplorativna laparotomija i kolecistektomija. Žučni se mjehur prikazao u kolekciji krvi, povećanih dimenzija i većim dijelom izljušten iz lože (*fossa vesicae felleae*). Na duodenumu nisu viđene lezije, dok je u hepatoduodenalnom ligamentu nađeno ekstravazirane krvi. Postoperativni tijek bio je uredan i bolesnik se, uz propisanu terapiju, potpuno oporavio. Patoanatomskim pregledom u lumenu žučnog mjehura nađeni su koagulumi, a na stijenci defekt dimenzija 2 × 1 cm. Patohistološkom analizom utvrđeno je da su svi slojevi stijenke žučnog mjehura, osobito *tunica serosa* i *tela subserosa* prožeti mnoštvom eritrocita, a u području defekta stijenke nađeni su brojni granulociti, gnojna tjelešca i kolonije bakterija.

Prikaz 2. bolesnika.
Dg. Contusio vesicae felleae

Muškarac star 38 godina dovezen je vozilom Hitne pomoći, u pratnji liječnika, u hitni bolnički prijam zbog udarca drvenom letvom u trbuh koji se dogodio na radnome mjestu. Nakon prijma bolesnik je bio pri svijesti, urednih vitalnih funkcija. U fizikalnom pregledu bolesnika utvrđeni su bolnost i napinjanje meke trbušne stijenke pri palpaciji jetre te nekoliko ekskorijacija u epigastriju i desnom hipohondriju. U hematološkim nalazima odstupali su od normale broj eritrocita ($4{,}41 \times 10^9$/L), hematokrit (0,38) i hemoglobin (133 g/L). Na radiogramu abdomena nije bilo znakova pneumoperitoneuma i aerolikvidnih nivoa. Ultrazvučnim pregledom abdomena utvrđena je normalna veličina žučnog mjehura, zadebljane (7 mm) i edematozne stijenke. U stijenci su vidljivi hipoehogeni areali, a perikolecistično anehogeni sloj slobodne tekućine. U V. segmentu (desnog režnja) jetre prikazan je neoštro ograničen areal dimenzija oko 5 × 5 cm koji je odgovarao intraparenhimnom hematomu (slika 3.). U ileocekalnoj regiji, između crijevnih vijuga, vidio se lamelarni sloj koji je odgovarao slobodnoj peritonealnoj tekućini. Prema indikaciji kirurga, učinjen je CT abdomena. Nalaz CT pretrage odgovarao je nalazu ultrazvučnog pregleda (slika 4.). Ruptura stijenke žučnog mjehura nije se uspjela dokazati te je bolesnik opserviran i konzervativno liječen na Odjelu kirurgije. Tijekom hospitalizacije bolesnik je bio stabilnoga zdravstvenog stanja i urednih poka-



Slika 3. *Ultrazvučni prikaz hematoma u parenhimu jetre (V. segment).*
Figure 3. *Ultrasonography of the liver shows the liver hematoma (5. segment).*



Slika 4. *Višeslojna računalna tomografija, horizontalni presjek kroz kaudalne segmente jetre. Slobodna tekućina prikaže se uz raslojenu i zadebljanu stijenku žučnog mjehura.*
Figure 4. *Multi-slice computer tomography trough caudal parts of the liver shows diffuse gallbladder wall thickening and free fluid collection along it.*

zatelja jetrene funkcije. Hematološki parametri dovedeni su u okvir fizioloških vrijednosti. Kontrolnim ultrazvučnim pregledom, prije otpusta iz bolnice, utvrđene su normalna veličina žučnog mjehura i debljina stijenke.

Rasprava

Ozljede žučnog mjehura i žučnih vodova koje su posljedica traume relativno su rijetke i u usporedbi s ozljedama slezene i jetre – suptilne u dijagnostičkom pogledu. Visoka stopa morbiditeta i mortaliteta kod ozljeda žučnog mjehura i žučnih vodova proizlazi iz previđanja takvih ozljeda te zbog odgođenog postavljanja dijagnoze.[5] Djelovanje mehaničkih sila na abdomen, kako je opisano u oba naša slučaja, može izazvati torziju žučnog mjehura, njegovo otrgnuće (avulziju) od jetre, odnosno odvajanje žučnog mjehura od njegova anatomskog ležišta, kontuziju žučnog mjehura te kompresiju s laceracijom stijenke.[6,7] Akutne posljedice mogu se prezentirati na samome žučnom mjehuru (kontuzija i ruptura stijenke s istjecanjem žuči u peritonealnu šupljinu), odnosno anatomskim strukturama koje su mu pridružene (ruptura a. cistike s obilnim krvarenjem u peritonealnu šupljinu, ruptura duktusa cistikusa s ekstravazacijom žuči). U kasne posljedice ozljede žučnog mjehura ide razvoj peritonitisa (sterilnog ili septičkog).

Veliki dio žučnog mjehura prekriven je jetrom za koju je prirastao u svojem ležištu. Zaštitna uloga jetrenog parenhima iskorištena je pri perkutanoj transhepatalnoj punkciji akutno inflamiranoga žučnog mjehura, koja je znatno sigurnija od pristupa kroz fundus žučnog mjehura. Fundusom žučni mjehur dodiruje meku trbušnu stijenku između lateralnog ruba desnoga pravog trbušnog mišića i desnoga rebrenog luka. U tom je području žučni mjehur dostupan palpaciji, odnosno izložen silama koje djeluju na meku trbušnu stijenku, kako je opisano kod našega drugog bolesnika. Vulnerabilnosti žučnog mjehura pridonose povećanje njegova volumena i distendirana, napeta stijenka u akutnom kolecistitisu ili preprandijalno.[7] Primjena slikovnih metoda dijagnostike u tim stanjima ima višestruku korist jer omogućuje pravodobno prepoznavanje i neposredno praćenje razvoja patoanatomskog supstrata te odabir optimalnoga terapijskog postupka. Klinička slika ovakvih ozljeda često nije dovoljno razvijena i jasna da bi bila dostatna za postavljanje dijagnoze i pravodobnu procjenu težine stanja bolesnika. Ekstravazirana žuč u peritonealnoj šupljini ne mora djelovati podražajno na peritoneum. Slobodna žuč u peritonealnoj šupljini može perzistirati tjednima, bez kliničke prezentacije.[7] Specifični hematološki i biokemijski parametri također ne prate težinu ozljede u ranoj fazi, što je vidljivo upravo kod oba naša bolesnika. Stoga su metode slikovne dijagnostike optimalne za rano utvrđivanje ovih ozljeda i za neposrednu procjenu težine stanja na temelju morfološkog nalaza i njegove dinamike u realnom vremenu. Ultrazvučni pregled i kompjutorizirana tomografija pokazat će sigurne znakove ozljede žučnog mjehura (zadebljanje stijenke žučnog mjehura, edem stijenke, perikolecistična slobodna tekućina, defekt stijenke) i omogućiti egzaktnu kvantifikaciju tih znakova, što je nužno za procjenu i odluku o terapijskom pristupu. Primjena obiju dijagnostičkih metoda, u oba naša slučaja, bila je optimalna kod postavljanja dijagnoze i procjene sekvela (krvarenje u omentum minus, količina slobodne tekućine, nalaz u jetri itd.) te pri donošenju odluke o izboru terapije. Prednost ultrazvučnog pregleda u stanjima o kojima je riječ u ovome radu, a u odnosu prema drugim metodama slikovnog prikaza, daje se zbog brzine obavljanja pregleda, odnosno vremenske ekonomičnosti; pregled nije štetan i bezbolan je za pacijenta, omogućuje visoku preciznost morfološkog nalaza i neposredno praćenje stanja pacijenta u realnom vremenu, odnosno višekratno ponavljanje pregleda. Usmjeravanje terapijskih postupaka, odnosno odluka o konzervativnom ili kirurškom pristupu temelji se ponajprije na neposrednome morfološkom nalazu. Drugim riječima, slikovna je dijagnostika neizostavna u svim fazama obrade bolesnika s ozljedama o kojima je riječ – od postavljanja dijagnoze i procjene terapijskog pristupa do praćenja stanja tijekom terapije, odnosno procjene oporavka bolesnika.

Rad je izrađen na Odjelu za radiološku dijagnostiku i ultrazvuk Opće bolnice Virovitica.

LITERATURA

1. *Parmeggiani D, Cimmino G, Cerbone D i sur.* Biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy: three case reports and literature review. G Chir 2010;31(1–2):16–9.
2. *Ivatury RR, Rohman M, Nallathambi M, Rao PM, Gunduz Y, Stahl WM.* The morbidity of injuries of the extra-hepatic biliary system. J Trauma 1985;25:967–73.
3. *Balzarotti R, Cimbanassi S, Chiara O, Zabbialini G, Smadja C.* Isolated extrahepatic bile duct rupture: a rare consequence of blunt abdominal trauma. Case report and review of the literature. World J Emerg Surg 2012;7(1):16.
4. *Burgess P, Fulton RL.* Gallbladder and extrahepatic biliary duct injury following abdominal trauma. Injury 1992;23(6):413–4.
5. *Gupta A, Stuhlfaut JW, Fleming KW, Lucey BC, Soto JA.* Blunt trauma of the pancreas and biliary tract: a multimodality imaging approach to diagnosis. Radiographics 2004;24(5):1381–95.
6. *Erb RE, Mirvis SE, Shanmuganathan K.* Gallbladder injury secondary to blunt trauma: CT findings. J Comput Assist Tomogr 1994; 18(5):778–84.
7. *Jeffrey RB Jr, Federle MP, Laing FC, Wing VW.* Computed tomography of blunt trauma to the gallbladder. J Comput Assist Tomogr 1986;10(5):756–8.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-20

SVJETLOSTANIČNI PAPILARNI KARCINOM BUBREŽNIH STANICA U BOLESNIKA S UROTELNIM PAPILARNIM KARCINOMOM BUBREŽNE NAKAPNICE – PRIKAZ BOLESNICE

CLEAR CELL PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA IN A PATIENT WITH UROTHELIAL PAPILLARY CARCINOMA OF RENAL PYELON – REPORT OF A CASE

VJEKOSLAV ANDRIĆ[1], MONIKA ULAMEC[2,3], DANIJEL JUSTINIĆ[4], BOŽO KRUŠLIN[2,3]

Deskriptori: Papilarni karcinom – patologija; Karcinom bubrežnih stanica – patologija; Karcinom prijelaznog epitela – patologija; Bubrežni tumori – kirurgija, patologija; Tumori mokraćnog mjehura –kirurgija, patologija; Sinkroni tumori – patologija; Bubrežna nakapnica – patologija; Nefrektomija; Cistektomija

Sažetak. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), najčešći histološki tipovi karcinoma bubrega, podrijetla epitela bubrežnih tubula, jesu svjetlostanični, papilarni i kromofobni. U najnoviju SZO-ovu klasifikaciju uvršteni su i novi, mnogo rjeđi histološki tipovi bubrežnih karcinoma epitelnog podrijetla kao što su tubulocistični, karcinom povezan sa stečenom cističnom bolesti bubrega, karcinom povezan s MiT-translokacijom, karcinom povezan sa sindromom hereditarne leiomiomatoze te svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica. Posljednji spomenuti histološki je građen od svijetlih epitelnih tumorskih stanica koje formiraju tubule i papile te čije su jezgre karakteristično linearne i udaljene od bazalne membrane. Tumor pokazuje specifičan imunohistokemijski profil i indolentnog je tijeka. Ovdje donosimo prikaz bolesnice sa sinkronim svjetlostaničnim papilarnim karcinomom bubrežnih stanica, koji je nađen slučajno pri pregledu uzorka nefrektomije zbog urotelnog karcinoma (karcinoma prijelaznog epitela) nakapnice.

Descriptors: Carcinoma, papillary – pathology; Carcinoma, renal cell – pathology; Carcinoma, transitional cell – pathology; Kidney neoplasms – pathology, surgery; Urinary bladder neoplasms – pathology, surgery; Neoplasms, multiple primary – pathology; Kidney pelvis – pathology; Nephrectomy; Cystectomy

Summary. According to the 2016 WHO classification most common histological types of kidney cancer arising from tubular epithelium are clear cell, papillary, and chromophobe carcinoma. New 2016 WHO classification of the urinary system tumors was complemented by new entities, such as tubulocystic carcinoma associated with the acquired renal cystic disease, carcinoma associated with MiT translocation, carcinoma associated with hereditary leiomyomatosis syndrome, and clear cell papillary renal cell carcinoma. The latter is histologically composed of tubules and papillae aligned with bland clear epithelial cells and characteristic linear nuclear arrangement away from the basal membrane. Immunohystochemical profile is characteristic for this entity. Tumor is described as indolent in nature. We are present-

[1]**Zavod za patologiju i citologiju, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek"** (Vjekoslav Andrić, dr. med.), [2]**Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak", KBC Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Monika Ulamec, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), [3]**Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Monika Ulamec, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), [4]**Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (Danijel Justinić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Andrić, Zavod za patologiju i citologiju, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek", 48000 Koprivnica, e-mail: vandricg@gmail.com

Primljeno 8. studenoga 2017., prihvaćeno 19. veljače 2018.

ing a case report of a patient with a synchronous clear cell papillary renal cell carcinoma as an incidental finding in a nephrectomy specimen with clinical diagnosis of urothelial (transitional cell) carcinoma in the renal pyelon.

Liječ Vjesn 2018;140:159–162

Svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica (u literaturi nazivan i sinonimima svjetlostanični tubulopapilarni karcinom bubrežnih stanica te bubrežni angiomioadenomatozni tumor) noviji je entitet koji se u literaturi opisuje unatrag 10-ak godina i uvršten je u novu klasifikaciju SZO-a. Radi se o indolentnoj novotvorini bubrega, građenoj od svijetlih epitelnih stanica koje tvore tubularne i papilarne strukture te pokazuju karakterističan linearni raspored jezgara tumorskih stanica, smještenih dalje od bazalne membrane.[1,2]

Tumorske stanice pokazuju specifičan imunohistokemijski i genski profil, koji umnogome pomaže u diferencijalnoj dijagnozi prema svjetlostaničnom karcinomu bubrežnih stanica, s jedne strane, i papilarnom karcinomu bubrežnih stanica, s druge strane. Ovaj tumor čini 1 – 4% svih reseciranih tumora bubrega, podjednako se pojavljuje u oba spola, u rasponu od 18 do 88 godina. Tumor se pojavljuje sporadično, u sklopu terminalne faze kronične bubrežne bolesti (ESRD) ili Von Hippel-Lindauova sindroma.[1–3]

Klinički, tumor je najčešće asimptomatski, u manjem broju slučajeva uzrokuje abdominalnu ili slabinsku bol.[1] Obično je smješten u renalnom korteksu kao manji, inkapsuliran i oštro ograničen tumor, uz čest nalaz cistične promjene. Mikroskopski tumor pokazuje tubularne, acinarne, papilarne, cistične i solidne strukture u različitim omjerima, građene od kubičnih do niskih cilindričnih tumorskih stanica svijetle citoplazme s jednoličnim okruglim jezgrama slabije uočljivih nukleola (nuklearni gradusi 1 ili 2), koje su karakteristično udaljene od bazalne membrane te smještene središnje ili apikalno u staničnoj citoplazmi. U acinarnim strukturama može se često naći i eozinofilni sekret. Stroma tumora fibrozna je i/ili glatkomišićna u različitim omjerima. Tumorske nekroze, limfovaskularne ili perineuralne invazije u ovom se tumoru ne nalaze.[1,4]

Prognostički je važan podatak da u svim do sada zabilježenim slučajevima ovog tumora nisu dokumentirani lokalni recidiv ili metastaze.[1,2]

Ovdje prikazujemo bolesnicu sa slučajnim nalazom svjetlostaničnoga papilarnog karcinoma bubrežnih stanica, a koji je dijagnosticiran u istom bubregu operiranom zbog urotelnog karcinoma nakapnice.

Prikaz bolesnice

Žena stara 85 godina hospitalizirana je krajem 2016. g. zbog obrade bezbolne makrohematurije. Bolesnica je 2013. godine podvrgnuta parcijalnoj nefrektomiji zbog cistične tvorbe gornjeg pola desnog bubrega, gdje je patohistološkom analizom postavljena dijagnoza neinvazivnog urotelnog papilarnog karcinoma visokoga gradusa u cistično proširenoj nakapnici. Naknadno 2015. godine pacijentica se podvrgnula i prvomu poštednijem zahvatu transuretralne resekcije (TUR) zbog cistoskopski dokazanoga metakronog tumora mokraćnog mjehura. Godine 2016. pacijentica je bila ponovo hospitalizirana te je učinjen naknadni, opsežniji zahvat TUR-a istog tumora mokraćnog mjehura. U oba navedena navrata patohistološki nalaz tumora mjehura, prema najnovijoj SZO-ovoj klasifikaciji iz 2016., odgovarao je neinvazivnomu papilarnom urotelnom karcinomu niskoga gradusa, stadija pTa.

Tijekom hospitalizacije zbog simptoma bezbolne makrohematurije kliničkom je obradom ustanovljena suspektna tvorba u pijelonu desnog bubrega te je pacijentica podvrgnuta radikalnoj nefrektomiji. Na patohistološku analizu primljen je desni bubreg s oskudnim okolnim masnim tkivom veličine 10 × 8 × 4 cm, a uza nj se nalazio i dio uretera dužine 4 cm i promjera do 0,6 cm. Makroskopski se na prerezu u pijelonu bubrega nalazila papilarna tvorba promjera do 4 cm, dok se u parenhimu bubrega supkapsularno našla i oštro ograničena tvorba promjera do 1,2 cm (slika 1.). Histološki opisana tvorba u pijelonu, prema SZO-ovoj klasifikaciji iz 2016. g., odgovarala je neinvazivnomu papilarnom urotelnom karcinomu niskoga gradusa i stadija Ta. Opisana tvorba nađena supkapsularno u parenhimu istog bubrega histološki je građena od uniformnih kubičnih ili niskih cilindričnih epitelnih stanica svijetle citoplazme, a koje tvore tubularne, alveolarne i papilarne strukture, dok su im jezgre mjestimice luminalno orijentirane (slike 2. A. i B.). Opisane tumorske stanice imunohistokemijski pokazale su pozitivnu reakciju na CK7 (slika 2. C.) te negativnu na CD10 i AMACR. Mikroskopski nisu nađeni proboj kapsule bubrega niti infiltracije okolnoga masnog tkiva.

Opisani tumor, prema histološkoj slici i SZO-ovoj klasifikaciji iz 2016. g., odgovarao je svjetlostaničnomu papilarnom (tubulopapilarnom) karcinomu bubrega, stadija T1a.

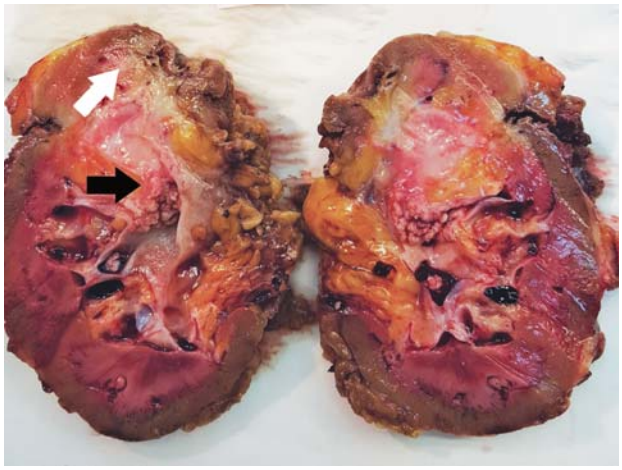
Rasprava

Prema najnovijoj SZO-ovoj klasifikaciji iz 2016., a na temelju zaključaka radne grupe Internacionalnog udruženja za urološku patologiju (ISUP) iz 2013.,[1,2] klasifikacija renalnih epitelnih novotvorina upotpunjena je u odnosu prema onoj iz 2004. s nekoliko novih podtipova tumora bubrežnih stanica epitelnog podrijetla. Među inima našao se i podtip epitelnog tumora nazvan svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica. U literaturi se ovaj tumor naziva i svjetlostanični tubulopapilarni karcinom bubrežnih stanica, dok se prije upotrebljavani naziv angiomioadenomatozni tumor bubrega više ne rabi.[1,5]

Do sada je, prema našim spoznajama, pregledom literature u engleskome govornom području (Pub Med) opisano više manjih serija ovog tumora s odgovarajućom histološkom i imunohistokemijskom slikom, upotpunjenom za sada zadovoljavajuće jasnom, ali nedovoljno konkretnom genskom analizom tumorskih stanica, što je i nadalje temelj mnogih istraživanja. Pregledom literature u hrvatskome govornom području (Hrčak) ovo je prvi opisani slučaj svjetlostaničnoga papilarnog karcinoma bubrežnih stanica, a osim toga i prvi slučaj sinkronog pojavljivanja ovog entiteta u bubregu s multiplim urotelnim karcinomima nakapnice i mokraćnog mjehura.

Inicijalno se ovaj podtip epitelnog tumora spominje 2006. u studiji Tickooa i sur.,[3] gdje su na 66 obrađenih pacijenata s karcinomom bubrega u završnom stadiju bubrežne bolesti, od kojih su 52 imala i prateću stečenu cističnu bolest bubrega, primijetili da 41% čine karcinomi

bubrežnih epitelnih stanica sličnih sporadičnima (svjetlostanični, papilarni i onkocitni). Veću grupu tumora kod opisane skupine bolesnika činila su dva entiteta specifične histološke slike: jedan nazvan karcinomom bubrežnih stanica povezan sa stečenom cističnom bolesti bubrega (36%), a drugi nazvan svjetlostaničnim papilarnim karcinomom bubrežnih stanica (23%). Međutim, većina poslije opisanih serija i slučajeva pokazala je da se ovaj tumor ipak pretežno pojavljuje sporadično. Jedna od većih opisanih serija jest i ona Aronove i sur. gdje su analizirana 64 sporadična slučaja.[7] Tumor se najčešće otkriva slučajno u asimptomatskih pacijenata, a može se prezentirati i abdominalnom ili slabinskom boli.



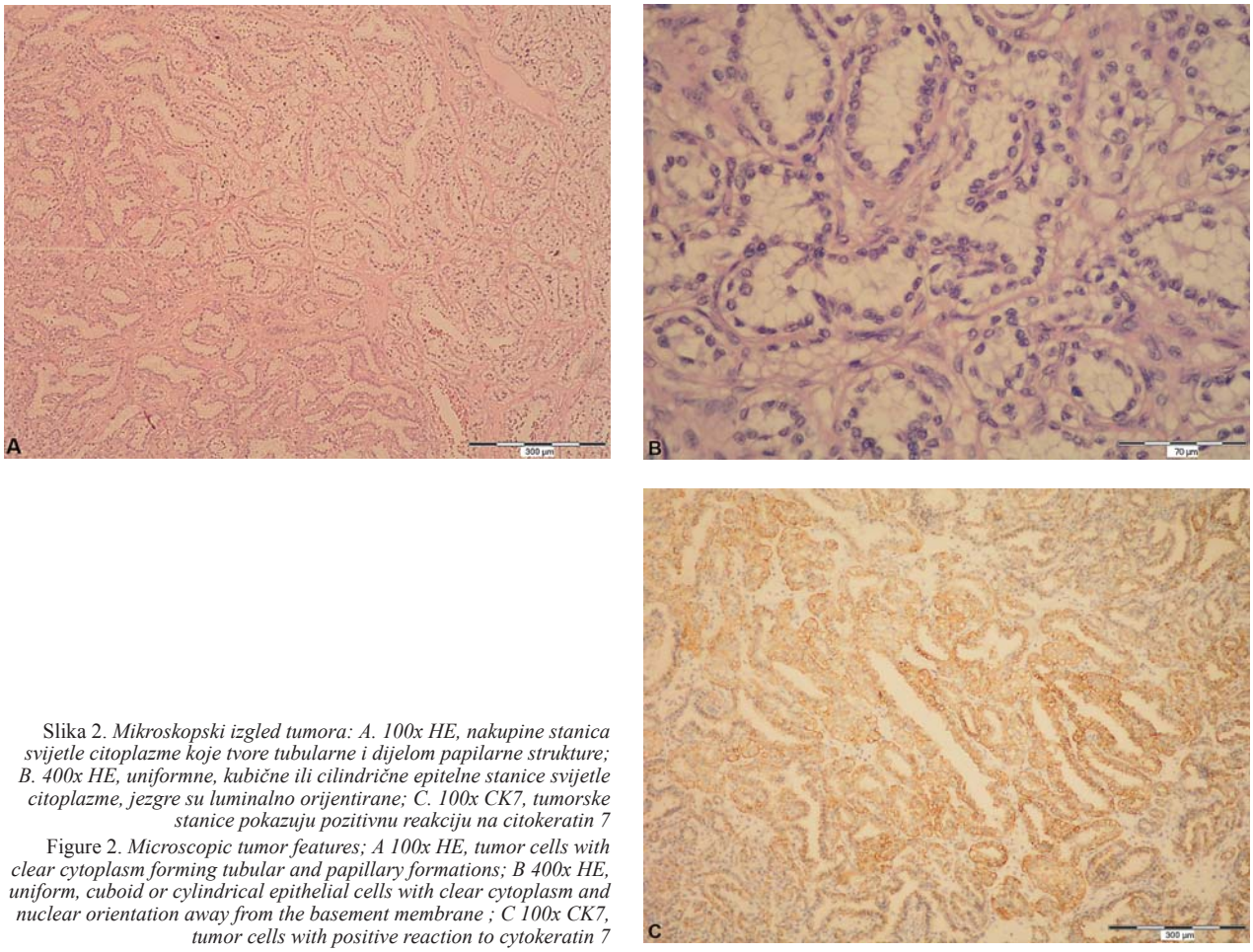
Slika 1. *Makroskopski izgled tumora: veći tumor odgovara urotelnom karcinomu nakapnice (crna strjelica), a oštro ograničena, manja bjelkasta tvorba odgovara svjetlostaničnomu papilarnom karcinomu (bijela strjelica)*

Figure 1. *Macroscopic tumor features; larger tumor represents urothelial pyelon carcinoma (black arrow). Small white sharply demarcated tumor is clear cell papillary RCC (white arrow)*

Makroskopski su ovi tumori uglavnom dobro ograničeni, inkapsulirani, na prerezu bjelkaste do žućkaste boje, mjestimično s fibroznim sivkastim područjima, a mogu biti kompletno solidnog do predominantno cističnog izgleda. Smješteni su uglavnom u renalnom korteksu i pretežno su promjera do 3,5 cm (najveći spomenuti u literaturi promjera je do 8,2 cm). Uglavnom su unicentrični i unilateralni, međutim, opisuju se i multifokalni te bilateralni slučajevi.[1,6,8]

U naše pacijentice tumor je bio unicentrično i unilateralno smješten u renalnom parenhimu jednog pola desnog bubrega, većeg promjera do 1,2 cm, a na prerezu je bio oštro ograničen.

Mikroskopski tumor pokazuje karakteristične tubularne, acinarne, papilarne, rjeđe i cistične strukture ili solidne nakupine jednoličnih svijetlih epitelnih stanica s okruglim jezgrama koje su karakteristično udaljene od bazalne



Slika 2. *Mikroskopski izgled tumora: A. 100x HE, nakupine stanica svijetle citoplazme koje tvore tubularne i dijelom papilarne strukture; B. 400x HE, uniformne, kubične ili cilindrične epitelne stanice svijetle citoplazme, jezgre su luminalno orijentirane; C. 100x CK7, tumorske stanice pokazuju pozitivnu reakciju na citokeratin 7*

Figure 2. *Microscopic tumor features; A 100x HE, tumor cells with clear cytoplasm forming tubular and papillary formations; B 400x HE, uniform, cuboid or cylindrical epithelial cells with clear cytoplasm and nuclear orientation away from the basement membrane ; C 100x CK7, tumor cells with positive reaction to cytokeratin 7*

membrane te smještene središnje ili apikalno u stanici. Imunohistokemijski epitelna komponenta svjetlostaničnoga papilarnog karcinoma bubrežnih stanica (CCPRCC) pokazuje jak pozitivitet na citokeratin 7, CA9 (ugljičnu anhidrazu IX), vimentin,[7–9] PAX2, PAX8 i 34bE12, negativitet na AMACR (alfa-metilacil-CoA racemaza), TFE3, estrogen i progesteron,[6,7] dok je CD10 uglavnom negativan ili tek fokalno pozitivan[1] (do 10% tumorskih stanica pokazuje apikalni luminalni membranozni pozitivitet u području eventualne cistične komponente tumora.[3,6]

Radovi koji su se bavili genskim profilom ovog tumora pokazali su jasnu razliku u genskim promjenama spram svjetlostaničnog karcinoma bubrežnih stanica (CCRCC), s jedne strane, te svjetlostaničnoga papilarnog karcinoma bubrežnih stanica (CCPRCC), s druge strane.[10–12] Svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica ne pokazuje deleciju kromosoma 3p25 niti mutacije VHL-gena karakteristične za CCRCC, kao ni trisomiju kromosoma 7 ili 17 karakterističnu za PRCC.[11]

U slučaju naše pacijentice nije rađena molekularnogenetička obrada.

Diferencijalnodijagnostički se uz ovaj tumor u literaturi kao morfološki najčešći i najdiskutabilniji spominju CCRCC i PRCC, kao i njihove mnogo rjeđe morfološke varijante: CCRCC sa sekundarnim papilarnim formacijama, PRCC sa svjetlostaničnim promjenama, kompozitni CCRCC i PRCC, neklasificirani RCC sa svjetlostaničnim te papilarnim komponentama.

Aydin i sur.[4] u svojoj seriji napominju još nekoliko entiteta koje također diferencijalnodijagnostički treba uzeti u razmatranje s obzirom na morfologiju: CCRCC s leiomiomatoznom stromom, multilokularni cistični karcinom bubrežnih stanica (MLCRCC), miješani epitelni i stromalni tumor (MEST).

Massari i sur., temeljem pregleda dostupne literature te podataka o kliničkom praćenju pacijenata, predlažu da se CCPRCC izdvoji kao benigni tumor.[12] Do sličnog zaključka došli su Frida Petersson i sur. koji temeljem svojeg istraživanja izdvajaju CCPRCC s obilnom leiomiomatoznom stromom kao zaseban entitet te ga smatraju benignim tumorom.[13]

U zaključku valja naglasiti da je ovaj entitet, koji je dokumentiran, opisivan i u manjim serijama morfološki, imunohistokemijski i molekularnogenetički analiziran posljednjih 10 godina, uvršten u nedavnu SZO-ovu klasifikaciju iz 2016. godine te između ostalog opisan kao indolentan podtip epitelnog tumora bubrega bez agresivnoga biološkog tumorskog ponašanja. Nadalje, treba naglasiti da je ovdje prikazan slučaj bolesnice sa sinkronim svjetlostaničnim papilarnim karcinomom bubrežnih stanica i urotelnim karcinomom bubrežne nakapnice u istom bubregu, prvi takav opisani slučaj u literaturi engleskog te hrvatskoga govornog područja.

LITERATURA

1. *Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.* WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours). 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016, str. 40–41.
2. *Srigley JR, Delahunt B, Eble JN i sur.; ISUP Renal Tumor Panel*. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37 (10):1469–89.
3. *Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR i sur.* Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2006;30(2):141–53.
4. *Aydin H, Chen L, Cheng L i sur.* Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. Am J Surg Pathol 2010;34(11):1608–21.
5. *Michal M, Hes O, Nemcova J i sur.* Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. Virchows Arch 2009;454(1):89–99.
6. *Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ.* Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. Mod Pathol 2013;26(5):697–708.
7. *Aron M, Chang E, Herrera L i sur.* Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. Am J Surg Pathol 2015;39(7):873–88.
8. *Rohan SM, Xiao Y, Liang Y i sur.* Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. Mod Pathol 2011;24(9):1207–20.
9. *Park JH, Lee C, Suh JH, Moon KC.* Clear cell papillary renal cell carcinoma: a report of 15 cases including three cases of concurrent other-type renal cell carcinomas. Korean J Pathol 2012;46(6):541–7.
10. *Lan TT, Keller-Ramey J, Fitzpatrick C i sur.* Unclassified renal cell carcinoma with tubulopapillary architecture, clear cell phenotype, and chromosome 8 monosomy: a new kid on the block. Virchows Arch 2016;469(1):81–91.
11. *Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ i sur.* Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. Am J Surg Pathol 2008;32(8):1239–45.
12. *Massari F, Ciccarese C, Hes O i sur.* The Tumor Entity Denominated „clear cell-papillary renal cell carcinoma" According to the WHO 2016 new Classification, have the Clinical Characters of a Renal Cell Adenoma as does Harbor a Benign Outcome. Pathol Oncol Res 2017 Jul 10. doi: 10.1007/s12253-017-0271-x. [Epub ahead of print].
13. *Petersson F, Martinek P, Vanecek T i sur.* Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma: A Group of Tumors With Indistinguishable Histopathologic Features, But 2 Distinct Genetic Profiles: Next-Generation Sequencing Analysis of 6 Cases Negative for Aberrations Related to the VHL gene. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2018;26(3):192–7. doi: 10.1097/PAI.0000000000000410.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-21

ANGIOSARKOM DESNE PRETKLIJETKE KAO UZROK TAMPONADE SRCA I LETALNOG ISHODA U TRIDESETTROGODIŠNJE BOLESNICE – PRIKAZ NALAZA OBDUKCIJE

PRIMARY ANGIOSARCOMA OF THE RIGHT ATRIUM AS A CAUSE OF CARDIAC TAMPONADE AND DEATH OF A 33-YEAR-OLD FEMALE PATIENT – AUTOPSY REPORT

TIHANA DŽOMBETA[1,2], MARIJA MILKOVIĆ PERIŠA[1,3], TANJA LENIČEK[1,2], DAVOR TOMAS[1,2], BOŽO KRUŠLIN[1,2]

Deskriptori: Iznenadna srčana smrt – etiologija, patologija; Tumori srca – kompikacije, patologija; Angiosarkom – kompikacije, patologija; Tamponada srca – etiologija; Srčane pretklijetke – patologija; Obdukcija

Sažetak. Iznenadna smrt najčešće nastaje kao posljedica oštećenja kardiovaskularnog sustava, ponajprije zbog koronarne bolesti ili kardiomiopatije, a izuzetno rijetko može biti uzrokovana primarnim tumorom srca. Tri četvrtine primarnih novotvorina srca čine benigni tumori, a četvrtinu maligni koji su redovito sarkomi i rijetko limfomi. Najčešći histološki tip primarnog sarkoma srca jest angiosarkom, obično smješten u desnom atriju ili rjeđe u perikardu. U ovom radu prikazujemo slučaj bolesnice koja je primljena u teškom općem stanju, pod sumnjom na septički šok, a preminula je nekoliko sati nakon prijma. Obdukcijom je nađen tumor desne pretklijetke koji je, prema morfološkim i imunohistokemijskim karakteristikama, odgovarao angiosarkomu. Infiltracija epikarda i krvarenje u perikardijalnu šupljinu doveli su do tamponade srca i smrti. Uz prikaz bolesnice rad pruža kratki pregled epidemioloških i kliničkih značajka te mogućnosti dijagnostike i liječenja primarnog angiosarkoma srca.

Descriptors: Death, sudden, cardiac – etiology, pathology; Heart neoplasms – complications, pathology; Hemangiosarcoma – complications, pathology; Cardiac tamponade – etiology; Heart atria – pathology; Autopsy

Summary. Sudden death most commonly occurs due to cardiac-related disorders, namely coronary artery disease or cardiomyopathies, while primary cardiac tumors are exceptionally rare. Three quarters of primary cardiac tumors are benign and the rest are malignant, mainly sarcomas and rarely lymphomas. The most common histological subtype of primary cardiac sarcoma is angiosarcoma, which is usually located in the right atrium and sometimes in the pericardium. Here, we report a case of a female patient admitted to our institution due to suspected septic shock, who died within a few hours of admission, despite given supportive measures.The autopsy revealed a tumor of the right atrium showing histological and immunohistochemical characteristics of angiosarcoma. Infiltration of epicardium and hemorrhage in the pericardial cavity caused cardiac tamponade and death. This report also provides a brief review of epidemiological and clinical features, as well as diagnostic and treatment options for primary cardiac angiosarcoma.

Liječ Vjesn 2018;140:163–166

Iznenadna smrt definirana je kao ona koja nastane u roku od šest sati od pojave simptoma u pojedinca bez prethodno poznatih bolesti ili ozljeda koje ugrožavaju život.[1] Najčešće nastaje kao posljedica oštećenja kardiovaskularnog sustava, a uglavnom se radi o koronarnoj bolesti srca ili iznenadnoj, neobjašnjivoj srčanoj smrti, ovisno o dobi ispitanika.[2,3] U mlađim dobnim skupinama najčešći je uzrok neobjašnjiva srčana smrt, pri čemu se u dijelu slučajeva molekularnim metodama ipak nalaze klinički relevantne mutacije srčanih gena.[4] U podlozi vrlo malog broja iznenadnih srčanih smrti (prema nekim radovima oko 0,0025%) primarne su novotvorine srca.[3] Međutim, ako se promatra populacija mlađa od 34 godine, tada su primarne novotvorine srca uzrok 0,06% iznenadnih smrti kardiovaskularnog podrijetla.[3]

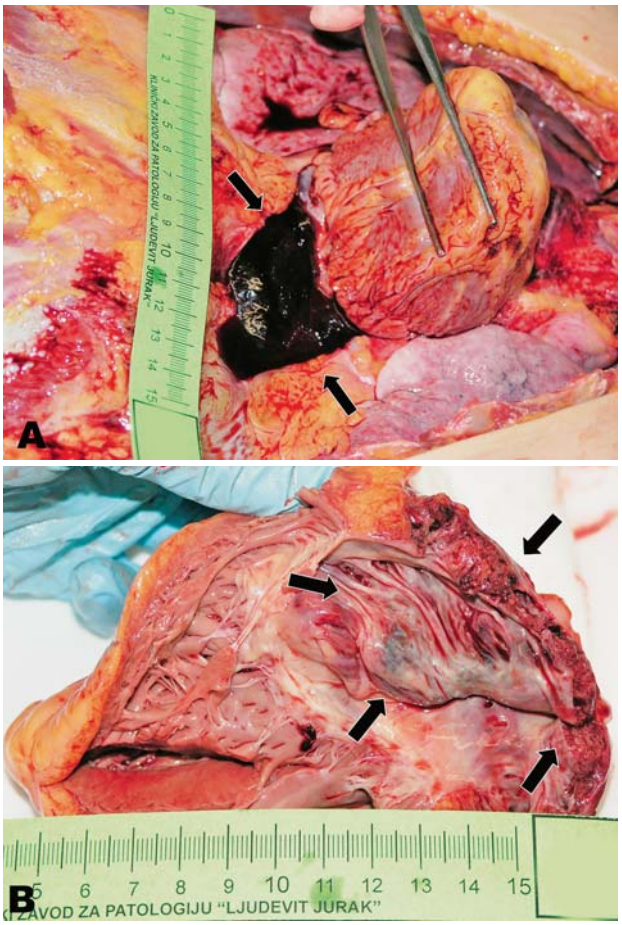
Tri četvrtine primarnih novotvorina srca čine benigne tvorbe, najvećim dijelom miksomi, a četvrtinu maligni tumori, koji su redovito sarkomi i rijetko limfomi. Najčešći histološki tip primarnog sarkoma srca jest angiosarkom.[5,6] Za razliku od miksoma koji se najčešće nalazi u lijevoj pretklijetki i vezan je samo za endokard (ne nalazi se infiltracija miokarda), angiosarkom obično zahvaća desnu pretklijetku ili rjeđe perikard, iako je točnu lokalizaciju s obzirom na čestu opsežnu infiltraciju katkad teško utvrditi.[6–8] Angiosarkom rijetko uzrokuje iznenadnu srčanu smrt. Obično izaziva nespecifične simptome, a katkad, ovisno o veličini i lokalizaciji, simptome koji mogu upućivati na srčano zatajenje (kada se nalazi u blizini zalistaka) ili aritmije (kada zahvaća provodni sustav srca).

U ovom radu prikazujemo slučaj mlade žene kod koje je obdukcijom nađen angiosarkom desne pretklijetke što je doveo do nastanka tamponade srca i iznenadne srčane smrti.

[1]**Zavod za patologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu** (dr. sc. Tihana Džombeta, dr. med.; dr. sc. Marija Milković-Periša, dr. med.; dr. sc. Tanja Leniček, dr. med.; doc. dr. sc. Davor Tomas, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), [2]**Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb,** [3]**Zavod za patologiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb**

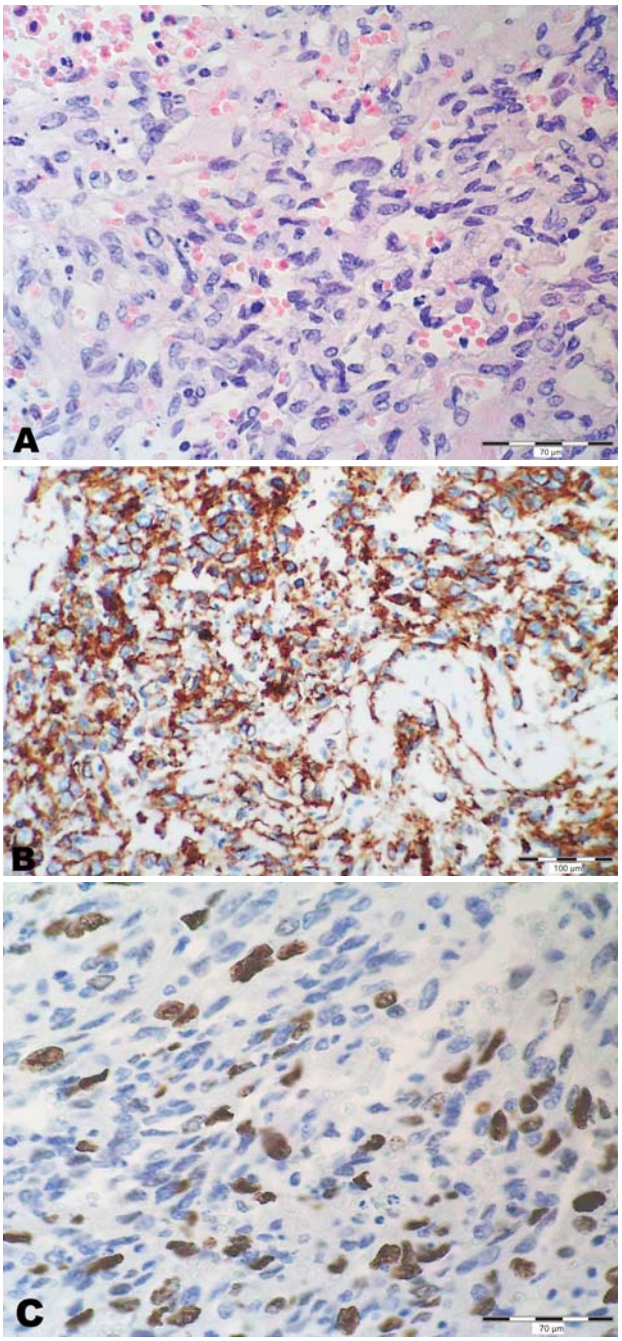
Adresa za dopisivanje: Dr. sc. T. Džombeta, dr. med., Šalata 10, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-mail: tihana.dzombeta@mef.hr

Primljeno 27. veljače 2017., prihvaćeno 30. travnja 2018.



Slika 1. *Makroskopski prikaz angiosarkoma srca. Otvorena perikardijalna šupljina s odignutim srcem ispunjena je ugrušanom krvlju (strjelice) (A). Otvorena desna strana srca prikazuje tumor (strjelice) u stijenci desne pretklijetke, uz intaktan endokard (B)*

Figure 1. *Angiosarcoma of the heart – grossly. Upraised heart showing blood clots (arrows) filling the pericardial sac (A). Opened right side of the heart showing a tumor in the atrial wall (arrows). Note intact endocardium (B)*



Slika 2. *Histološka slika angiosarkoma srca (A, HE ×400). Tumorske su stanice imunohistokemijski pozitivne na CD31 (B, ×200). Proliferacijska aktivnost mjerena imunohistokemijski s Ki67 (C, ×400)*

Figure 2. *Angiosarcoma of the heart – histology (A, HE ×400). Tumor cells showing positive reaction for CD31 (B, ×200). Proliferation activity measured immunohistochemically with Ki67 (C, ×400)*

Prikaz bolesnice

33-godišnja bolesnica primljena je u teškom općem stanju, pod sumnjom na septički šok. Učinjen je hitni ultrazvuk srca koji je upućivao na tamponadu. Primijenjene su opsežne terapeutske mjere, među kojima i liječenje antibioticima, parenteralni nadomjestak tekućina i transfuzija krvi. Unatoč poduzetim mjerama, pacijentica je preminula nekoliko sati nakon prijma u bolnicu.

Obdukcijom je u perikardijalnoj šupljini nađeno 300 ml dijelom ugrušane krvi (slika 1.A), a u pleuralnim šupljinama 1000 ml izljeva lijevo te 1100 ml desno. Srce je mjerilo 10 × 9 × 5 cm i težilo 310 grama. U stijenci desne pretklijetke nađen je hemoragični, smeđi tumor promjera do 5 cm i debljine 1,5 cm (slika 1.B). Tumor je makroskopski infiltrirao i probijao epikard, dok je sam endokard bio intaktan. Pluća su bila edematozna, a jetra zastojnog izgleda.

Histološki je opisani tumor u desnoj pretklijetki bio građen od atipičnih, vretenastih stanica koje su formirale tračke i solidne nakupine, a tek su mjestimice oblagale rudimentarne krvožilne prostore (slika 2.A). Tumorske su stanice pokazivale do 4 mitoze na 10 VVP. Dio tumora bio je nekrotičan ili prožet krvlju. Imunohistokemijski, tumorske su stanice pokazivale pozitivnu reakciju na CD31, CD34 (slika 2.B) i faktor VIII (markeri endotelnih stanica). Proliferacijski indeks mjeren imunohistokemijski s Ki67 iznosio je 20% (slika 2.C). Temeljem makroskopskog, histološkog i imunohistokemijskog nalaza postavljena je dijagnoza angiosarkoma desne pretklijetke.

Na prerezima iz desne klijetke histološki su veća područja miokarda bila zamijenjena zrelim masnim tkivom. Manje nakupine masnog tkiva nađene su i u prerezima miokarda uzetim iz područja septuma. Zaključeno je da bi navedeni patohistološki nalaz masnog tkiva u miokardu mogao upućivati na aritmogenu displaziju desne klijetke, što se sa sigurnošću nije moglo potvrditi zbog manjka kliničkih podataka.[9]

U plućima je histološki potvrđen edem, a u jetri centrolobularna nekroza hepatocita.

Temeljem obdukcijskog nalaza zaključeno je da je osnovna bolest u pacijentice bila angiosarkom srca. U području stijenke desne pretklijetke zahvaćene tumorom došlo je do rupture i posljedične tamponade srca, što je ujedno bio i neposredni uzrok smrti.

Rasprava

Prema analizi 22-ju studija temeljenih na obdukcijskim nalazima, primarni tumori srca imaju učestalost od 0,02%, iako ovakve studije ne odražavaju nužno stvarnu učestalost u populaciji.[10] Primarni su tumori srca oko dvadeset do pedeset puta rjeđi od sekundarnih tumora.[11] Hamidi i sur. analizirali su epidemiološke i kliničke karakteristike sarkoma srca te ih usporedili s istim karakteristikama sarkoma ostalih sijela.[12] U odnosu prema sarkomima drugih lokalizacija, primarni sarkomi srca pojavljuju se u mlađoj dobi i češće su višega gradusa i stadija.[12]

Angiosarkom je maligni mezenhimni tumor čije stanice pokazuju endotelnu diferencijaciju, a najčešći je primarni maligni tumor srca.[13] Vrhunac incidencije angiosarkoma srca u četvrtom je desetljeću, uz širok raspon dobi (od 36 mjeseci do 80 godina).[14,15] Iako se radi o infiltrativnom tumoru, angiosarkom srca često progredira bez uzrokovanja znatnijih simptoma, a katkad su prvi simptomi zapravo manifestacija metastatske bolesti. Simptomatski bolesnici obično se javljaju zbog nespecifičnih tegoba kao što su bol u prsima, vrućica, kratkoća daha te perikardijalni i pleuralni izljev. Često nastaju desnostrano zatajenje srca, hemoperikard i supraventrikularne aritmije, a u dijela pacijenata i hemoragijske epizode, koagulopatija, anemija i hematomi.[16,17] U dijagnostici se kao inicijalna metoda rabi transtorakalni ili transezofagealni ultrazvuk, dok se kao dodatne slikovne metode, osobito za određivanje proširenosti bolesti, upotrebljavaju kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija. Ultrazvukom se obično prikazuju nodularna ili lobulirana masa, uz često vidljivo perikardijalno širenje i izljev.[18] Treba naglasiti da angiosarkom srca često dovodi samo do zadebljanja stijenke pretklijetke, a rijetko se manifestira kao egzofitična tumorska masa uočljiva i ultrazvukom. Magnetska rezonancija najosjetljivija je slikovna metoda za prikaz tumorske infiltracije, odnosno lokalne proširenosti i stadija bolesti. Omogućuje detaljniju analizu odnosa tvorbe prema ključnim okolnim strukturama kao što su zalistci i koronarne arterije te procjenu stupnja funkcionalnog oštećenja. Također se rabi za karakterizaciju tumorskog tkiva s obzirom na sadržaj vode i prokrvljenosti.[19,20] Za konačnu potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti patohistološku analizu lezije. Bolesnica u našem prikazu primljena je u teškom općem stanju i preminula je ubrzo nakon prijma u bolnicu te je od slikovnih pretraga učinjen samo ultrazvuk srca, kojim je postavljena sumnja na tamponadu, dok tumorski proces nije nađen.

Primarni sarkomi srca nemaju specifičan sustav histološkoga gradiranja, ali se na njih mogu primijeniti isti kriteriji kao na druge sarkome mekih tkiva, odnosno sustavi američkog NCI-ja (*National Cancer Institute*) ili francuskog FNCLCC-a (*Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*), dok se klasifikacija TNM (*Tumor Node Metastasis*) ne primjenjuje.[13] Angiosarkomi srca makroskopski najčešće infiltriraju stijenku desne pretklijetke, obično uz protruziju u komoru. Histološki je većina dobro do umjereno diferencirana, građena od jasno formiranih krvožilnih prostora i papilarnih struktura obloženih atipičnim stanicama koje imunohistokemijski pokazuju pozitivnu reakciju na markere endotelne diferencijacije (faktor VIII, CD31, CD34). Angiosarkom može dijelom biti građen od vretenastih stanica sa slabije definiranim krvožilnim prostorima, pri čemu diferencijalnodijagnostički u obzir dolazi fibrosarkom ili Kaposijev sarkom koji je u srcu najčešće metastatski.[13]

Iako je kompletna resekcija rijetko moguća, kirurško liječenje čini osnovu terapije, a kemoterapija i radioterapija mogu se upotrijebiti kao dodatno liječenje ili samostalno kao palijativna terapija. U literaturi se kao potencijalni način liječenja nemetastatskih angiosarkoma srca spominje i transplantacija, no čini se da se njome ne postiže znatno dulje preživljenje.[21] Prognoza pacijenata sa sarkomom srca vrlo je loša, čak i u onih u kojih je pokušana potpuna resekcija, jer gotovo redovito dolazi do lokalnog recidiva.[5,22] Preživljenje pacijenata s primarnim angiosarkomom srca znatno je kraće nego u onih s angiosarkomom nekoga drugog sijela, točnije medijan preživljenja prvih iznosi 6 mjeseci, a drugih 93 mjeseca. Osnovni uzrok kraćeg preživljenja jest kasna dijagnoza – u vrijeme kad je tumor postao neresektabilan ili već postoje udaljene rasadnice (metastaze), najčešće u pluća, mozak ili kosti.[23] Prema nekim studijama, preživljenje je duže u pacijenata sa sarkomom smještenim u lijevoj pretklijetki, koji nema nekroze, s niskim mitotskim indeksom i, dakako, bez znakova metastatske bolesti.[24]

LITERATURA

1. *Thiene G, Rizzo S, Basso C.* Pathology of Sudden Death, Cardiac Arrhythmias and Conduction System. U: Buja LM, Butany J (ur.). Cardiovascular Pathology. 4. izd. Oxford, UK: Elsevier Academic Press; 2016, str. 362–434.
2. *Risgaard B.* Sudden cardiac death: a nationwide cohort study among the young. Dan Med J 2016;63:B5321.
3. *Cina SJ, Smialek JE, Burke AP, Virmani R, Hutchins GM.* Primary cardiac tumors causing sudden death: a review of the literature. Am J Forensic Med Pathol 1996;17:271–81.
4. *Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J i sur.* A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. N Engl J Med 2016;374:2441–52.
5. *Vander Salm TJ.* Unusual primary tumors of the heart. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000;12:89–100.
6. *Ellent ES, Chong-Yik R, Khan AM.* Metastatic Cardiac Angiosarcoma in a 26-Year-Old Male. Ochsner J 2016;16:324–8.
7. *Burke A, Virmani R.* Heart and blood vessels. U: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (ur.). Modern Surgical Pathology. 2 izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009, str. 517–46.
8. *Janigan DT, Husain A, Robinson NA.* Cardiac angiosarcomas. A review and a case report. Cancer 1986;57:852–9.
9. *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D i sur.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation 2010;121:1533–41.
10. *Reynen K.* Frequency of primary tumors of the heart. Am J Cardiol 1996;77:107.
11. *Lam KY, Dickens P, Chan AC.* Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. Arch Pathol Lab Med 1993;117:1027–31.
12. *Hamidi M, Moody JS, Weigel TL, Kozak KR.* Primary cardiac sarcoma. Ann Thorac Surg 2010;90:176–81.

13. *Burke AP, Veinot JP, Loire R i sur.* Tumours of the heart. U: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (ur.). WHO Classification of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004, str. 249–88.
14. *Rosenkranz ER, Murphy DJ Jr.* Diagnosis and neonatal resection of right atrial angiosarcoma. Ann Thorac Surg 1994;57:1014–5.
15. *Butany J, Yu W.* Cardiac angiosarcoma: two cases and a review of the literature. Can J Cardiol 2000;16:197–205.
16. *Afzal MN, Alguacil-García A.* Primary cardiac angiosarcoma: clinical and pathological diagnostic problems. J Cardiol 1997;13:293–6.
17. *Mukohara N, Tobe S, Azami T.* Angiosarcoma causing cardiac rupture. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2001;49:516–8.
18. *Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD, Julsrud PR, Breen JF.* CT and MR imaging of benign primary cardiac neoplasms with echocardiographic correlation. Radiographics 2000;20:1303–19.
19. *Schvartzman PR, White RD.* Imaging of cardiac and paracardiac masses. J Thorac Imaging 2000;15:265–73.
20. *Siripornpitak S, Higgins CB.* MRI of primary malignant cardiovascular tumors. J Comput Assist Tomogr 1997;21:462–6.
21. *Li H, Yang S, Chen H i sur.* Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma. J Cardiothorac Surg 2016; 11:145.
22. *Kamiya H, Yasuda T, Nagamine H i sur.* Surgical treatment of primary cardiac tumors: 28 years' experience in Kanazawa University Hospital. Jpn Circ J 2001;65:315–9.
23. *Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T.* Cardiac tumors: diagnosis and management. Lancet Oncol 2005;6: 219–28.
24. *Burke AP, Cowan D, Virmani R.* Primary sarcomas of the heart. Cancer 1992;69:387–95.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-22

ETIKA U TRANSPLANTACIJI SOLIDNIH ORGANA

ETHICS IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

LADA ZIBAR[1], IVA IŽAKOVIĆ[2], MARIN KUHARIĆ[3]

Deskriptori: Transplantacija organa – etika, zakonodavstvo; Pretpostavljeni pristanak – etika; Informirani pristanak – etika; Dobavljanje tkiva i organa – etika, zakonodavstvo; Darovatelji organa; Moždana smrt; Odabir pacijenata – etika; Usmjereno darovanje organa; Hrvatska

Sažetak. Transplantacijska etika (TE) određena je brojnim povijesnim, filozofskim, znanstvenim, medicinskim, pravnim, sociološkim i ekonomskim čimbenicima. Nacionalne posebnosti Republike Hrvatske (RH) u ovom se području temelje na zavidnom uspjehu u transplantaciji (TX) solidnih organa i uređenoj relevantnoj legislativi koja pogoduje ovom uspjehu. Tako problemi nedostatka organa za TX, doniranja, dodjele i pravedne raspodjele nisu važne teme TE-a u RH, ali globalno ostaju vodeća etička područja u TX-u. U RH je na snazi uzorit Zakon o presumptivnom pristanku na doniranje organa nakon smrti (tzv. zakon *opt-out*, jer se izjašnjavanje traži za „biti izvan – *out*" mogućih darovatelja). Nepoznavanje zakona *opt-out* o doniranju organa nakon moždane smrti, vrijedećega u RH, neusklađenost s običajima i odredbom Kodeksa medicinske etike i deontologije o traženju suglasnosti obitelji za doniranje organa nakon moždane smrti te nedovoljno regrutiranje kandidata za TX u nas se nameću kao sporne etičke teme. Budućnost predviđa mogućnost TX-a organom nehumanog podrijetla kao što je onaj uzgojen u svinjskom organizmu, što otvara nova etička područja i za RH i za ostatak svijeta.

Descriptors: Organ transplantation – ethics, legislation and jurisprudence; Presumed consent – ethics; Informed consent – ethics; Tissue and organ procurement – ethics, legislation and jurisprudence; Tissue donors; Brain death; Patient selection – ethics; Directed tissue donation; Croatia

Summary. Ethics in transplantation (TX) has been determined by history, philosophy, science, medicine, law, sociology and economics. Croatian national peculiarities are based on the excellent achievements in solid organ TX and outstanding legislation, which supports this success. Thus the prevalent ethical issues in TX at global level, such as organ shortage, donation, allocation and distributive justice, are simply not of major importance in Croatia. There is a model law on presumptive consent for organ donation after death in Croatia (so called "opt-out" law, while a person should declare only if willing to be "out" of the possible donors' pool). Lack of knowledge of the opt-out law of organ donation after brain death, which is currently established in Croatia, lack of coordination of this law with Croatian Codex of Medical Ethics and Deontology in regard to family permission for organ donation after brain death arise as our particular ethical questions along with insufficient patients' recruitment as candidates for TX. It is expected to have TX with organs of non-human origin in the future,like the one bred in a swine, which may raise new ethical concerns.

Liječ Vjesn 2018;140:167–173

„Nije upitno što možemo, nego što smijemo činiti!"
(parafrazirano iz *Congregation for the Doctrine of the Faith, Donum Vitae, 4)*[1]

Uvod

Presađivanje organa (transplantacija, TX) kirurški je zahvat pri kojemu se organ jednog organizma (darovatelja – donora) premješta u drugi organizam (primatelja).[2] Svrha je postupka nadomještanje funkcije primateljeva organa koji je nepovratno zatajio.[3]

Etika (grč. *ethos* – običaj; *ethikos* – moralan) jest filozofska disciplina koja ispituje ciljeve i smisao moralnih htijenja, temeljne kriterije za vrednovanje moralnih čina i općenito zasnovanost i izvor morala.[4] Moral (lat. *mos, moris* – običaj), hrvatski ćudoređe – društvena pravila ponašanja, čine norme kojih bi se svatko od nas morao pridržavati.[5] Medicinska etika dio je bioetike, a proučava moral u području medicine – istraživanja, dijagnostike, liječenja i sustava zdravstvene zaštite.[6]

Transplantacijska se etika (TE), osim na filozofska načela, izravno oslanja na medicinsku teoriju i praksu te na pravni okvir, odnosno pravna gledišta.

Suočeni s izvanrednim uspjehom TX-a solidnih organa (engl. *solid organ transplantation* – SOT) u Republici Hrvatskoj (RH) posljednjih godina (i prema posljednjemu završenom godišnjem izvješću Eurotransplanta za 2016. godinu, RH je vodeća po broju donora – 35,8 na milijun stanovnika), pregled publikacija o temi TE-a, koje često polaze od problema nedostatka organa u odnosu prema zahtjevima, nije relevantan za naš pristup ako na TE gledamo iz aktualne nacionalne perspektive.[7] Ostaju nam

[1]**Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.), [2]**Pravni fakultet Osijek** (Iva Ižaković, stud. prava), [3]**Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku** (Marin Kuharić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. L. Zibar, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, KBC Osijek, Huttlerova 4, 31000 Osijek, e-mail: ladazibar@gmail.com

Primljeno 30. listopada 2017., prihvaćeno 30. travnja 2018.

lakša, ali ne i jednostavna, etička pitanja koja uglavnom dijelimo s ostatkom svijeta. To su etičnost presumptivnog pristanka na darovanje organa, poštovanje volje obitelji, uporaba marginalnih darovatelja, kriteriji dodjele organa, odgovornosti primatelja prema svojemu zdravlju (pa samim time i dobivenom organu), raspodjela financijskih sredstava, društvena korist od TX-a i drugo.

Zdravstvena (ne)pismenost stanovništva mogla bi biti temeljna zapreka za dinamiku raščlambe i rješavanje etičkih problema. Naše istraživanje zdravstvene pismenosti s pomoću SAHLSA-50 u skupini od 138 (2/3 muških) odraslih kroničnih bubrežnih bolesnika na kroničnoj hemodijalizi, raznolika obrazovnog i socijalnog stanja, medijana dobi 67 godina (od 29 do 86), pronalazi 51,4% zdravstveno nepismenih.[8,9]

Bolesnici na dijalizi populacija su kandidata za bubrežni TX. Osim osnovnog znanja o zdravlju i bolesti, nalazimo i needuciranost građanstva glede vrijedećih propisa o TX-u, što je nov problem, također sam po sebi etički. Nije jasno treba li i za ovaj presumptivni pristanak ispuniti uvjet informiranosti. RH se, dakle, nalazi u raznolikim pozicijama s obzirom na zavidnu povijest TX-a i aktualni uspjeh, s jedne strane, te na nedovoljnu prosvijećenost stanovništva – korisnika i drugih sudionika transplantacijskog sustava.[10]

Altruizam je temeljno etičko načelo u SOT-u, no sustav se ustrojava radi zadovoljenja i ostalih načela postupanja u liječništvu (i etičkih načela općenito) – načelo neškodljivosti, autonomije bolesnika u odlučivanju o liječenju, dobročinstva i pravednosti.[11] Svakako nije posrijedi tzv. obligatorni altruizam, pri čemu bi donor bio gotovo dužan darovati organ, nego je riječ o supererogatornom altruizmu koji je izvan svake dužnosti pa doniranje ne bi smjelo manipulirati ovim temeljnim stajalištem.[12]

Istanbulska deklaracija formalno je osudila trgovinu organima za TX.[13] Moguća je i neetičnost pri dodjeli (alokaciji) organa pa je preporučena transparentnost u toj proceduri, kako je predviđeno smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije.[14]

Etička pitanja u SOT-u prožimaju raznorodne djelatnosti, pojedince i sustave, prikazane na tablici 1. Ovu etiku zaokružuju bolesnici kao korisnici sustava, radi kojih sustav i postoji, te znanost na drugom kraju niza kao nadsustav koji omogućuje uspješnost postupka, istražuje mogućnosti poboljšanja i jamči bolju budućnost. Osnovno pitanje suvremene etike nije što znanost može, nego što smije činiti.[5]

Tablica 1. *Pravne i privatne osobe i sustavi kao subjekti/objekti u etici transplantacije (TX) solidnih organa*

Table 1. *Juridical and private persons and systems as subjects/objects in the ethical aspects of solid organ transplantation (TX)*

Primatelji organa; bolest / Organ recipients, disease
Darovatelji organa; obitelj; organ / Organ donors, family, organ
Zakon, država, organizacije za TX, međunarodni odnosi, pravosuđe, policija / Laws, state, TX organizations, international relations, judicial system, police
Liječnici; zdravstveni djelatnici; nezdravstveni djelatnici; bolnice i druge zdravstvene ustanove / Medical doctors, health care workers and non-health care workers, hospitals and other health care providers
Financijeri; država; osiguravajuća društva / Financers, state, insurance companies
Crkva, škola, mediji, drugi mogući subjekti ili medijatori u edukaciji / Church, school, media, other possible subjects or mediators involved in education
Znanstvenici / Scientists

Osim SOT-a, danas je u suvremenoj medicini u rutinskoj i eksperimentalnoj primjeni TX raznih stanica i tkiva. Ovi se postupci s etičkoga gledišta većinom podudaraju s etikom u SOT-u, ali se i djelomično razlikuju pa se ovaj pregled ograničava ponajprije na SOT. Stanice se i tkiva za namjeru presađivanja mogu čuvati dulje vrijeme u tzv. biobankama pa su i povijesni razvoj i legislativa složeniji i različitiji i na razini različitih država, a i različitih tkiva i organa, o čemu vrlo precizno pišu Borovečki A. i sur., s posebnim osvrtom na specifičnosti u Republici Hrvatskoj.[15]

Kao nastavnik na Medicinskom fakultetu i liječnik kliničar potpuno sam svjesna važnosti medicine utemeljene na dokazima (engl. *evidence based medicine*), kao što mi je poznato i da navodi u člancima koji pripadaju medicinskoj literaturi beziznimno moraju biti potkrijepljeni dokazima iz drugih publikacija, odnosno izvorima. Ipak, tema ovoga članka u našoj sredini nailazi na bitno različitu problematiku od one na koju nailazimo u literaturi. Kao sudionik transplantacijskog sustava u RH, a u nedostatku „dokaza", odnosno nacionalnih i komparativnih istraživanja o elementima iz područja TE-a, dopustit ću si navođenje dojmova, katkad u publicističkom stilu, čije implikacije u području transplantacijske medicine nazivam „medicinom utemeljenom na dojmovima" ili engl. *impression based medicine*. Svakako sam svjesna nedostataka ovakvog pristupa, ali i nepostojanja alternative.

Pregled objavljenog štiva o TE-u otvara osnovna pitanja koja, nasreću, a rjeđe nažalost, kako je već spomenuto, u RH nisu aktualna. Tako je osnovni problem na lokalnim razinama, a svakako i na svjetskoj razini, nedostatak organa za TX. Poznato je da je RH vodeća zemlja na svjetskoj razini u SOT-u pa s našim brojem TX-a ne možemo govoriti o problemu nedostatka organa, kako je već prije spomenuto. Štoviše, pojavljuje se „problem" nedostatka primatelja, koji otvara nova etička pitanja, gotovo nepoznata ostatku svijeta.

TE se bavi načelom jednakosti pri dodjeli organa, što uključuje nepoželjnu diskriminaciju s obzirom na dob primatelja.[16] U nas je, pak, češći problem nezainteresiranost potencijalnih starijih primatelja za TX. Tako je medijan dobi 150 bolesnika na kroničnoj dijalizi u Kliničkome bolničkom centru Osijek 65,5 godina, što znači da je 50% bolesnika starije životne dobi. Oko trećine ukupnog broja bolesnika izjasnilo se da ne želi bubrežni TX (vlastiti nepublicirani podaci). Bolesnicima su, prema dojmu liječnika, u Kliničkome bolničkom centru Osijek na prikladan način objašnjeni svi relevantni aspekti TX-a i perspektiva vezana uz izbor odluke. U radovima Vučemila i suradnika utvrđeno je da pacijenti tijekom bolničkog liječenja u RH ne ostvaruju potpuno svoje pravo na obaviještenost o medicinskim postupcima tijekom bolničkog liječenja, kao što je utvrđeno i da su pisani materijali za pacijente sastavljeni tako da nisu razumljivi većini hrvatskih pacijenata.[17,18] Moguće je, stoga, da pacijent ipak nije dobro percipirao potrebne informacije i da je to utjecalo na ovakav izbor, odnosno odbijanje TX-a. Kako god, načelo poštovanja autonomije bolesnika u odlučivanju o svojemu liječenju u ovom slučaju nije sporno, ali stvara situaciju neuobičajenu i različitu od onih kojima se bave izvješća iz drugih sredina. Razlozi koje bolesnici navode kao povod za odbijanje prijetransplantacijske obrade upućuju na „prepuštanje sudbini", budući da često misle da „su se naživjeli", da „su prestari", da „je to za mlađe", da „ne bi

izdržali", da „im je dobro ovako pa dok ide, ide" i sl. Poneki, pak, nisu spremni na pretrage koje su predviđene u obradi jer se osjećaju preslabima za njihovo provođenje. Nerijetko je razlog i u strahu od, npr., popravljanja zuba (radi isključenja mogućih infektivnih žarišta). Nesuradljivost bolesnika u tempu prijetransplantacijske obrade veći je problem od organizacije same obrade. Na ovaj problem ne nailazim u literaturi, a otvara nova etička pitanja. Manjkavost ili nepostojanje legislative, a često upravo zbog neriješenih etičkih dilema, sljedeća je tema publikacija o TE-u. RH ima prilično jasan zakon i podzakonske akte o TX-u i doniranju organa. Takav je zakon san brojnih država i sustava pa ga Squifflet A-C. u recentno objavljenoj disertaciji o nacionalnim, europskim i međunarodnim zakonima o doniranju i TX-u organa, promoviranoj na frankofonskome transplantacijskom kongresu u Liègeu 2016., često navodi kao komparativni uzor zakonodavstvima drugih država.[19] Mi smo pri, sada već davnom (1988.), donošenju zakona *opt-out* na neki način sublimirali filozofske zapreke koje smo mogli imati na putu pa na njih sada možemo gledati *post festum*.[20] Zakon *opt-out* je, između ostaloga, rezultirao hrvatskim uspjehom u TX-u, ali je ostao slabo poznat građanstvu, odnosno potencijalnim donorima na koje se odnosi. Istraživanje randomizirano odabranog uzorka od 600 građana RH pokazalo je da većina njih ne poznaje zakon pa se postavlja etičko pitanje je li pretpostavljeni pristanak opravdan ako onaj na kojega se odnosi za njega ne zna.[10]

I dok Dalal A. R. navodi da je TE filozofija koja uključuje koncept dobrog i lošeg u vezi s doniranjem organa, nalazimo da je područje u TE-u puno šire i raznovrsnije.[21] I bez puno teoretiziranja i domišljavanja u praksi nailazimo na etička pitanja koja traže odgovore, ne samo u konvencijama nego i u filozofskoj raspravi, argumentaciji i načelima. Ova filozofija počiva na općim, povijesnim, religijskim, običajnim i humanističkim temeljima i rijetko u cijelosti zaokružuje područje koje objašnjava.

Povijest

TX i SOT kao nefiziološki i neprirodni postupci od najranijih su početaka etički dvojbeni, a definiranje mjere i granica te etičnosti ipak su pomalo određeni fiziologijom imunosti u relacijama između jedinki istih (aloreaktivnost) i različitih vrsta (ksenoreaktivnost). Ljudska domišljatost i znanstvena otkrića uspjeli su prevladati brojne prirodne zapreke za TX i u toj borbi znanost kontinuirano napreduje i pomiče prethodne dogme. Prvo su rješavana tehnička pitanja, pri čemu je ključan izum žilnog šava.[22] Zatim su postupno otkrivani imunosupresivni postupci i lijekovi pa je nekad nezamisliva koegzistencija organa jedne jedinke u drugoj danas sasvim rutinska, a čini se da nam se u ne tako dalekoj budućnosti smiješe i humani organi uzgojeni u drugoj (životinjskoj) vrsti.[23] Današnje etičke dvojbe tako već mogu anticipirati buduće. Hoće li one uslijediti postupno ili se nećemo snaći u njihovoj eksploziji, teško je predvidjeti.

Prvi uspješan bubrežni TX (a ujedno i prvi uspješan SOT) učinjen je u Bostonu u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 1954. godine (J. Merrill i J. Murray), a u RH (ujedno prvi SOT u tadašnjoj Jugoslaviji) 1971. u Rijeci (prof. V. Frančišković).[24,25] Nakon bubrežnoga slijedili su TX jetre, srca, gušterače, pluća i crijeva, kao i multiorganski kombinirani TX tih organa. Svi su oni postali rutinski postupci na svjetskoj, a većina i na hrvatskoj razini.

Danas u RH postoji pet središta za SOT, transplantiraju se bubrezi, jetra, gušterača i srce, a sustav funkcionira u okviru Eurotransplanta (ET), međunarodne organizacije za TX organa, čija je RH članica od 2007. godine.[26] TE u RH danas ne slijedi samo hrvatsku etičku, pravnu i medicinsku teoriju i praksu nego i onu ET-a i svake njegove članice, s obzirom na neka zajednička načela i propise, ali i na promet organa kroz te države, čime organi mijenjaju svoju pripadnost, što katkad nije sasvim određeno ni propisima ni etikom.

Živi i umrli donori

Neki se solidni organi mogu presaditi od živog donora (bubreg, dio jetre, dio pluća). Do tih je organa teže doći, iz pragmatično etičkih razloga. U našoj se zemlji češće provodi TX s umrlog donora (kadaverični TX). U nekim je zemljama kadaverični TX zabranjen, najčešće zbog religijskih razloga (npr., Egipat), a u nekima ne postoji zbog organizacijskih problema ili je minimalno zastupljen (npr., Crna Gora).[27,28] Treba naglasiti da je cjelokupna bioetička znanost definirala kadaverični TX potpuno opravdanim radi brige za život i zdravlje ljudi.

Živi donori mogu biti srodni i nesrodni. Nesrodni mogu biti u nekom odnosu s primateljem (npr., prijatelji) i tada je doniranje usmjereno na određenog primatelja. No nesrodni donori mogu biti sasvim nepoznati primatelju, a doniranje ne mora biti usmjereno. Takvi se posebno altruistični donori nazivaju i samarićanima.[29]

Moždana smrt

Osim podjele donora na žive i umrle, postoji i podjela umrlih donora na one s kucajućim srcem (engl. *heart beating donor*) i nekucajućim (engl. *non-heart beating donor*). Donori s kucajućim srcem jesu oni koji su doživjeli moždanu smrt pa govorimo o doniranju nakon moždane smrti (engl. *donation after brain death* – DBD), a s nekucajućim srcem cirkulacijsku smrt (engl. *donation after circulatory death* – DCD).[30] Osim organizacijskih problema, legislativa u pojedinim zemljama koje dopuštaju DBD ili DCD počiva na onome što pojedini svjetonazor drži etički opravdanim. Ponajprije se vode etičke rasprave oko koncepta moždane smrti, odnosno o završnoj točki života (engl. *endpoint of life*). Nijedan pravni dokument izričito ne definira kada nastupa smrt, nego je ta činjenica prepuštena procjeni medicinskih stručnjaka.[31] Danas znamo da je moždana smrt smrt i da se radi o nepovratnom stanju. Postoje propisani dijagnostički postupci koji teoretski bez mogućnosti pogreške utvrđuju moždanu smrt. No, javnost nije dovoljno upoznata s tim konceptom pa je moguće da se dio odobrenja obitelji za DBD gubi zbog neprosvijećenosti. Rezultati istraživanja građanstva RH pokazali su da više od 40% ispitanika ne zna što znači moždana smrt.[10]

Religijsko stajalište

Katolička crkva podupire TX, pri čemu se najčešće spominje poruka pape Ivana Pavla II. koji je rekao da je grijeh pokopati sve što može čovjeku poslužiti.[32] Ipak, iako je u RH stanovništvo većinom katoličko, istraživanje je pokazalo da više od 50% građana ne zna za ovakvo

odobravajuće stajalište Crkve.[10] I u SAD-u su katolici među skupinama koje se rjeđe izjašnjavaju kao donori.[33] Ova potpora nije bezuvjetna, a uvjeti koje je postavila Njemačka biskupska konferencija 1990. godine upravo su etičke prirode: 1. Mogućnost uzimanja organa ne bi smjela ograničiti napore liječenja potencijalnog donora; 2. Smrt donora mora biti potpuno sigurna; 3. Moraju biti osigurane zakonske osnove uzimanja organa; 4. Svi zahvati na umrlome donoru moraju biti učinjeni s velikom pažnjom i poštovanjem, a ne smiju se povrijediti ni osjećaji obitelji; 5. Pravična raspodjela organa.[34] Islam ne dopušta sakaćenje (mutilaciju) mrtvog tijela, iako nema jednoznačnog stajališta o tome.[35] Židovski zakon također osuđuje oskvrnuće mrtvih, a to se ponegdje interpretira kao zabrana doniranja nakon smrti. Neki rabini osporavaju značenje moždane smrti, no prema Talmudu, spašavanje je života iznad svega pa se s obzirom na to doniranje organa može smatrati vrlinom.[36]

Proces presađivanja organa

Proces bi trebao početi regrutiranjem kandidata za SOT. Regrutiranje započinje prepoznavanjem kandidata, a do toga dolazi dijagnosticiranjem nedostatnosti funkcije organa u određenom stupnju. Zatim se potencijalni kandidat upućuje u mjerodavno središte za TX u kojemu stručnjaci procjenjuju je li bolesnik prikladan kandidat. Ako ne postoje kontraindikacije, bolesnik se nakon detaljne obrade uvrštava na popis čekanja za TX s umrloga (kadaveričnog) donora (listu čekanja). Druga je mogućnost paralelna obrada potencijalnoga živog donora. Ako bolesnik očekuje organ umrloga donora, tada se on, kada se pojavi organ, poziva u mjerodavno središte za TX te mu eventualno organ bude transplantiran. Pri TX-u sa živoga donora nakon završetka obrade donora i primatelja elektivno (planski) se obavlja TX. Danas se pri bubrežnome TX-u s umrloga darovatelja preporučuje bolesnika uvrstiti na listu čekanja već preemptivno, tj. prije početka nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom. Dojava o potencijalnom donoru organa dolazi iz središta ET-a u Leidenu, u Nizozemskoj. Budući da je RH članica ET-a, postupak alokacije, odnosno dodjele organa, u nas je strogo uređen propisima ET-a.[37] I u ET-u postoje zakonske razlike u regrutiranju donora. U svijetu su osnovni, zakonom određeni modeli deklariranja građana o donorstvu sustavi *opt-in* i *opt-out*. U državama koje imaju model *opt-in* građanin se mora za života izjasniti o želji za doniranje nakon smrti, a pri modelu *opt-out* postoji pretpostavka pristanka na doniranje ako se osoba za života nije o tome izjasnila suprotno. Građani država s modelom *opt-out* često nisu upoznati s postojanjem ovog zakona, a oni iz država s modelom *opt-in* često se zaživotno službeno ne izjasne kao donori. U SAD-u, u nekim saveznim državama, postoji tzv. obvezatni izbor (engl. *mandated choice*) prema kojemu svaka osoba mora iskazati svoje stajalište o darovanju organa tijekom procesa stjecanja vozačke dozvole.[38] U brojnim se zemljama i neovisno o zakonu dodatno zatraži pristanak obitelji za doniranje nakon smrti, što je u RH istaknuto u Članku 5.1. Kodeksa medicinske etike i deontologije.[39]

Zakon i propisi

Članak 17.1. Zakona o presađivanju ljudskih organa radi liječenja kaže da se dijelovi tijela s umrle osobe smiju uzeti za presađivanje samo ako se darovatelj za života nije tomu u pisanom obliku protivio (zakon *opt-out* ili zakon o presumptivnom pristanku na doniranje organa nakon smrti).[20] S druge strane, Kodeks medicinske etike i deontologije kaže da nije etično uzimanje dijelova tijela umrle osobe radi presađivanja protivno volji obitelji ili ako se umrli za života tomu u pisanom obliku protivio.[39] Mnogi, a osobito pravnici, kolokvijalno se protive ovakvom običaju, smatrajući neetičnim i nezakonskim uskratiti organ potrebitomu. Belgija, Francuska, Poljska i Švedska, pak, ne postavljaju želju obitelji iznad volje umrloga.[40]

Zakon *opt-out* prvo je uveden u Španjolskoj 1979. godine. Uslijedio je uspjeh Španjolske u TX-u (iako zakon nije jedini čimbenik tog uspjeha).[41–43] Caplan objašnjava etičnost ovakvog zakona moralnom obvezom pomaganja (davanja ili darovanja) drugima, uz istodobnu obvezu da se ne šteti drugima. Pri doniranju nakon smrti pojedinac ispunjava obvezu pomaganja – davanja – darovanja, a da se pritom nikomu (donoru) ne šteti jer se mrtav ne može ozlijediti – povrijediti – naškoditi mu (engl. *harm*).[44] Veatch navodi kako bi retorički pomak s darovanja (engl. *gift*) na dužnost (engl. *duty*) povećao broj organa za TX.[45] I drugi etičari zagovaraju moralnu opravdanost zakona *opt-out* objašnjavajući presumpciju pristanka pretpostavkom da bi svatko volio donirati organe jer je to dobro za zajednicu.[46]

U nekim je državama na snazi tzv. zakon *opt-in* o doniranju organa nakon smrti, a on razumijeva eksplicitni pristanak, odnosno proaktivno iskazivanje želje za doniranje. To može biti potpisivanjem tzv. donorske kartice ili pri dobivanju vozačke dozvole, kao u nekim državama SAD-a kako je već spomenuto ili, pak, verbalnim pristankom u nazočnosti svjedoka.[47] Donorska kartica, koja postoji u RH, nema pravnu snagu, odnosno ne spominje se u pravnim propisima.[20] Ipak, ona olakšava odluku obitelji.

Svaki propis u vezi s doniranjem organa moguć je izvor straha. Pojedinac može imati strah od nedovoljne medicinske skrbi u situaciji kada postaje potencijalni donor (npr., kao bolesnik u jedinici intenzivnog liječenja u stanju u kojemu mu je ugrožen život), strah od ubojstva radi dobavljanja organa (npr., namjerne prometne nesreće), strah povezan s nepovjerenjem u značenje moždane smrti kao konačne smrti, strah od smrti povezan sa zaživotnim neodlučivanjem o eventualnom donorstvu, strah od estetske unakaženosti nakon doniranja (ali i primanja organa), strah od financijske prisiljenosti na prodaju organa, strah od religijski postavljenih dvojba povezanih s tuđim dijelovima tijela, eventualnom tuđom krvi i sl., strah povezan s ilegalnim TX-om, strah od otmice radi kriminalnog uzimanja organa, strah bolesnika na listi čekanja od nepravedne dodjele organa, strah od dobivanja zaraženog organa, marginalnog organa, neracionalan strah od dobivanja tuđih osobina zajedno s tuđim organom itd.

Svjedoci smo da trgovina organima, ilegalni TX i transplantacijski turizam u svijetu postoje, pa čak i u području nedaleko od naše zemlje.[48] Istanbulskom je deklaracijom (*Declaration of Istanbul*) 2008. osuđena trgovina organima, a ET je tu deklaraciju prihvatio, što uključuje i RH kao članicu ET-a.[49] S obzirom na dostupnost organa za SOT u našoj državi, razumno je bilo očekivati da bolesnici u RH ne razmišljaju o ilegalnom TX-u. Ipak, istraživanje Zibar L. i suradnika pokazalo je da je 11,7% ispitanika (od 120 bolesnika na kroničnoj dijalizi u jednome dijalitičkom središtu u RH) razmišljalo o podvrgavanju ilegalnom TX-u, 59,2% ih misli da se može

kupiti organ za TX, a čak 25,8% ih misli da se u RH obavlja ilegalni TX, iako je samo 3,3% tih ispitanika odgovorilo da je imalo ponudu za ilegalni TX.[50]

Nedostatak organa

Gotovo svaki članak o temi TE-a u medicinskoj literaturi počinje s nedostatkom organa.[44] Iako RH trenutačno nema takav problem, donedavno ga je dijelila s ostatkom svijeta, a etički problemi, zakoni i pravilnici počivali su na ovakvom obilježju. Stoga bi bilo nepravilno izostaviti ovo tematsko područje u osvrtu na TE. U nekim državama, poput Izraela i Singapura, prioritet u pristupu organu za TX imaju bolesnici koji su se sami prethodno izjasnili kao donori.[51,52] Takva je situacija dodatni motiv za izbor donorske opcije. Zakon je važna odrednica dostatnosti broja organa za TX, ali su to i običaji te etički kodeks. U SAD-u je, npr., legislativa različita u različitim federalnim državama, no neovisno o tome broj donora nije u skladu s brojem očekivanih donora s obzirom na prevalenciju izjašnjavanja stanovništva u pogledu volje za doniranje. Običaj je, naime, premda ne i zakonska obveza, poštovati tzv. veto obitelji na doniranje, a jednako je i u nas.[44] U nas je to propisano i Člankom 5.1.1. Kodeksa medicinske etike i deontologije.[39] Zakon *opt-out* o presumptivnom pristanku ipak uvelike povećava broj donora. Pri nedostatku organa jedna je od glavnih etičkih dvojba način raspodjele koji bi trebao biti pravedan (engl. *distributive justice*). Teorija distribucijske pravde odnosi se na situaciju ograničenih sredstava. U okviru ovakve raspodjele trebalo bi poštovati i načelo jednake dostupnosti (engl. *equal access*). A ta je jednakost mjerljiva objektivnim čimbenicima. No težina tih čimbenika nije jednoznačna. Vrijeme čekanja i dob su među čimbenicima koji se spominju pa je tako i u kriterijima ET-a koji vrijede i za RH. Prema načelu jednake dostupnosti, trebalo bi izbjegavati medicinske i socijalne kriterije. Nasuprot ovom načelu jest tzv. individualna vrijednost kao kriterij dodjele organa, a ona uključuje medicinska i socijalna obilježja. Etički je dvojbeno tko je taj koji ima pravo nekoga obilježiti manje ili više vrijednim.[53] Distributivna pravda može se temeljiti i na načelu najveće koristi (engl. *maximum benefit*), a opravdana je ciljem uspješnosti TX-a ili ostvarenjem najveće medicinske koristi. S jedne se strane organ dodjeljuje bolesnicima koji su u najboljem zdravstvenom stanju i najmlađi pa imaju najveće izglede za dobar uspjeh TX-a i najdulje trajanje funkcije presatka, a, s druge strane, prema istomu načelu, organ dobiva najpotrebitiji bolesnik, možda i u najtežem stanju pa je njegova korist od TX-a maksimalna. Najveća uspješnost TX-a kao etički opravdan cilj objašnjava se vrijednošću samog doniranja organa, složenošću postupka i vrijednošću dobivanja organa pa je poželjno najdulje moguće trajanje funkcije presatka. No, tako se vijeku presatka daje prednost pred životnom kakvoćom, koja je također važna, i mladosti pred vrijednošću preostalog života starijih osoba. Reese i Caplan rabe pojam *survival matching* (engl., u značenju podudarnost za preživljenje), odnosno dodjelu najkvalitetnijih organa kandidatima s procijenjenim najboljim preživljenjem nakon TX-a.[54]

Odgovornost prema svojemu zdravlju

Najčešći problemi koji nameću etičke dvojbe u ovom području jesu jednakost alkoholičara u pravu na presadak jetre i pravo bolesnika na ponovni TX nakon što je prethodni presadak „izgubljen" zbog nesuradljivosti pri uzimanju imunosupresivnih lijekova.

Pravilo o šestomjesečnoj apstinenciji prije uvrštenja na popis čekanja za kadaverični TX jetre prihvaćeno je u većini sustava, pa i u našemu (iako ne postoji u zakonu, ali se zahtijeva u pravilniku središta za TX).[55,56] Zanemarimo li medicinsku dobrobit (koja inače nije zanemariva), vrlo je upitno je li takva diskriminacija bolesnika uopće etična, uzimajući u obzir da je alkoholizam bolest *per se* te nije etično diskriminirati bolesnike prema vrsti bolesti (načelo pravednosti zdravstvene zaštite).[57,58] Retransplantacija u prethodno nesuradljivog bolesnika trebala bi biti lišena liječnikova suda i osude (engl. *judging*), a društvo bi svakako trebalo pružiti drugu priliku svakom pojedincu. Ipak, situacija nije tako jednostavna ako se ima u vidu nedostatak organa i viši rizik od ponovnoga gubitka organa zbog nesuradljivosti bolesnika u liječenju.

Nejednakosti

U gotovo idealnoj situaciji u RH, pri čemu nemamo osnovni problem ostatka svijeta, odnosno nedostatak organa, pojavljuje se „slatki" problem manjka bolesnika na listi čekanja za TX. U vezi s tim potaknuta je nacionalna inicijativa preispitivanja jesu li svi potrebiti bolesnici regrutirani za TX solidnih organa. To je, pak, potaknulo predstavljanje na 1. hrvatskom kongresu Hrvatskog društva za transplantacijsku medicinu u Zagrebu 2016. o zapažanjima vezanima uz moguće nejednakosti pri regrutiranju kandidata za SOT s obzirom na vrstu organa, zemljopisni položaj, razinu pripadajuće zdravstvene ustanove, dijagnozu i demografsko-sociološke osobitosti.[10] Primijećene su pojave postojanja potencijalnih kandidata za TX, ali oni nisu kao takvi prepoznati ili im TX nije predložen. Prema Kodeksu medicinske etike i deontologije, obveze su liječnika održavati visoke standarde stručnog rada te stalno obrazovanje i praćenje napretka u struci. Neetično je, stoga, nedostatak angažmana oko regrutiranja kandidata za SOT pravdati nedovoljnim poznavanjem problematike.[39] U samom procesu regrutiranja kandidata za SOT problemi mogu nastati u neprepoznavanju kandidata, nepoznavanju procedure, nedovoljnom objašnjenju bolesniku, nesuradljivosti bolesnika, postojanju kontraindikacija za TX (od kojih neke također mogu imati obilježja etičke upitnosti poput dobi, duševne bolesti, poročnih navika, npr., već spomenutog alkohola, kriminalnih okolnosti i sl.) te nemogućnosti realizacije TX-a zbog sustavnih problema (npr., u RH se ne radi TX pluća, a pri povećanju broja vrsta SOT-a koje se izvode mogao bi nastupiti nedostatak kapaciteta) ili financijskih ograničenja (pitanja osiguranja, odnosno onoga koji plaća TX, ovisno o sustavu). Etično bi bilo ne samo pojedinačno se pridržavati načela jednakosti i pravednosti te odredaba Kodeksa nego bi trebala postojati etičnost onih što planiraju i određuju nacionalnu zdravstvenu politiku koja bi organizacijski te edukacijskim, kadrovskim i financijskim kapacitetima omogućila građanima, odnosno bolesnicima – pacijentima u potrebi za SOT-om – ostvarenje jednakih prava na SOT tako da se sustavno izbjegnu sve navedene zapreke, od prepoznavanja kandidata do obavljanja SOT-a. Kao što se može uočiti, ni u ovom se odlomku ne spominje nedostatak organa. On, dakle, u našem sustavu, u RH, aktualno nije izvor nejednakosti kod pristupa SOT-u.

Čije je organ vlasništvo?

Etičke konotacije vezane uz „vlasništvo" nad organom u našoj se državi ne pojavljuju izrijekom kao takve. Pregledom publikacija o TE-u to je, pak, neizbježno etičko, filozofsko i pravno pitanje zbog kojega je legislativa često manjkava i nedorečena. Razlikuje se pravo na upravljanje, odnosno usmjeravanje darovanja organa živih i umrlih donora. To usmjeravanje (engl. *directed organ donation*) ima posebnu inačicu tzv. uvjetnog darovanja (engl. *conditional donation*). U jurisdikciji većine država postoje paralelni modeli tzv. nepristrane pravednosti i autonomije.[59] I u našem je zakonu darovanje od živog donora u tom pogledu jasno određeno iako se tomu ne pristupa primarno s gledišta vlasništva. Tako je živom donoru na neki način priznato potpuno „vlasništvo" nad vlastitim organom koji daruje pa on odlučuje o usmjerenom doniranju, odnosno namjenjuje ga izabranoj osobi (s kojom je obično u obiteljskoj ili drugoj bliskoj vezi). Ako se radi o živom donoru, tzv. samarićaninu, koji altruistično (i naziva se još altruistični donor) daruje organ potrebitomu, tada je takav organ neusmjeren od samoga donora, a donor ulazi u alokacijski sustav kao i drugi živi donori.[37] Sustav (u našem slučaju ET) tako dobiva skrbništvo (engl. *custody*) nad organom. S obzirom na zajednički alokacijski sustav u okviru ET-a, a različitu legislativu o pojedinačnim relevantnim pitanjima vezanim uz TX različitih država članica, unatoč jasno reguliranim postupcima s organima ipak se javljaju situacije u kojima ostaje nedorečeno čiji je organ u alokaciji. To je, npr., situacija s neiskorištenim, a alociranim organom, podrijetla iz jedne, a alokacije u drugu državu članicu, pri čemu je propis o postupku s neiskorištenim organom (engl. *discarded organ*) različit. Dogodi se da je alocirani organ neiskorišten zbog toga što se nakon njegova dospijeća na mjesto alokacije utvrdi da sam organ ipak nije prikladan za TX ili se primatelju pronađe nova kontraindikacija, a nakon čega se organ ne uspije alocirati drugom primatelju, često zbog već proteklog predugog vremena hladne ishemije. Tako je u RH nužno takav organ uništiti i nije ga dopušteno uporabiti za znanstveno istraživanje, dok je to dopušteno u, npr., Nizozemskoj.[60] Kako postupiti s neiskorištenim organom dobivenim iz Nizozemske, a alociranim u RH? Čiji je takav organ? Proizlazi da je svačiji i ničiji, *res nullius*, što je pomalo neozbiljno u ovakvoj situaciji.

Organi umrloga u većini su organiziranih sustava neusmjereno namijenjeni TX-u te je tako i zakonom ograničeno. Tako se tijekom procesa doniranja organ kao „dar života" (engl. *gift of life*) donora pretvara u javno dobro, a davanje u uzimanje.[59] Prema tomu, organ dolazi u alokacijski sustav ET-a pa se javlja pitanje čiji je tada taj organ. Ostaje i filozofsko pitanje o tome odakle potječe pravo sustava da odlučuje o sudbini nečijeg organa.

Anticipirano uvjetovanje potencijalnog donora za doniranje nakon smrti ili živog donora samarićanina ne mora uvijek imati negativne i etički neprihvatljive pobude pa uvjetovano doniranje ne bi trebalo automatski dogmatično odbaciti. Pojedinac može ograničiti alokaciju na, npr., djecu, a ne samo na, npr., bijelu rasu. Etičnost ovakve odluke krajnje je dobronamjerna, ali nije u skladu s načelom jednakosti (svih potrebitih za TX). U svakom je slučaju ovakva uvjetovanost u nas zakonom nepredviđena.

Zaključak

Ovim pregledom osvrnuli smo se na dio tema o TE-u. Ostaju, međutim, brojna područja o kojima nije bilo riječi, kao i ona koja su nedovoljno obrađena (primatelj ili donor s duševnom bolesti ili intelektualnim ograničenjem, retransplantacija, suradljivost bolesnika, istodobni upis na više lista čekanja (engl. *multiple listing*), neprepoznavanje kandidata za TX, donori ovisnici o drogama, donori zatvorenici, donorska kartica, životna dob donora i primatelja, marginalni donori, pripadnici nacionalnih manjina, donori nakon cirkulacijske smrti, pristanak informiranog bolesnika, radna sposobnost nakon TX-a, *cost-benefit* TX-a, imunosupresivni lijekovi, financiranje TX-a, zdravstveno osiguranje, priziv savjesti, nepostojanje TX-a pluća u RH, trgovina organima, ilegalni TX, transplantacijski turizam, tržište organima za TX, uzgoj organa za TX, primjena matičnih stanica, ksenotransplantacija). Ta su područja, s obzirom na ograničenost duljine članka, svakako teme budućih publikacija. TE je delikatno područje koje obuhvaća složen sustav, uključuje pojedinca i zajednicu, od obitelji do transnacionalnoga, žive i umrle, čovjeka i druge vrste, filozofiju i religije, običaje i zakone. Trenutačno je SOT najbolji način liječenja nepovratnog zatajenja raznih organa. Stoga su napori uloženi u veću dostupnost organa i što bolju uspješnost TX-a s etičkoga gledišta jasno opravdani. Često ostaje filozofski dvojbeno jesu li pritom ipak ugrožena nečija prava. RH je u zavidnom položaju u svijetu SOT-a s obzirom na izvrstan uspjeh, dostupnost i gotovo nezamisliv „nedostatak" organa, ali i uređenu legislativu i potporu Crkve, što sužava etičke probleme TX-a u našoj sredini.

LITERATURA

1. *The Holy See.* Instruction On Respect For Human Life In Its Origin And On The Dignity Of Procreation Replies To Certain Questions Of The Day [Internet]. Dostupno na: http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_19870222_respect-for-human-life_en.html. [Pristupljeno: 12. 10. 2017.].
2. *The Free Dictionary [Internet].* Dostupno na: http://www.thefreedictionary.com/organ+transplant. [Pristupljeno: 4. 2. 2017.].
3. *Malizia E.* Indicazioni mediche ai trapianti d'organo. Minerva Med 1965;14(56):530–5.
4. *Filipović V.* Filozofijski rječnik. Zagreb: Nakladni zavod Matice hrvatske; 1984, str. 97.
5. *Bestvina M.* Etika i etički kodeksi [Internet]. Časopis Vještak 2011; 1–2:37. Dostupno na: http://www.sudski-vjestaci.hr/fdsak3jnFsk-1Kfa/ostale_stranice/Casopis_Vjestak_br_1-2_2011_godina.pdf. [Pristupljeno: 12. 10. 2017.].
6. *Fatović-Ferenčić S, Tucak A.* Medicinska etika. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 286.
7. *Eurotransplant.* Annual Reports [Internet]. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports. [Pristupljeno: 4. 2. 2017.].
8. *Lee SY, Bender DE, Ruiz RE, Cho YI.* Development of an easy-to-use Spanish Health Literacy test. Health Serv Res 2006;41(4 Pt 1): 1392–412.
9. *Janković D, Kuharić M, Zibar L.* Impact of health literacy on adherence to antihypertensive therapy and management of arterial blood pressure in chronic hemodialysis patients. Poster predstavljen na: ISHOP3 – Third International Symposium on Hypertension Translational Medicine in Hypertension and Young Investigator Conference; Osijek – Pecs, studeni 2014.
10. *Zibar L, Mikrut M, Badak K i sur.* Informiranost građanstva Republike Hrvatske o zakonu opt-out o doniranju organa nakon moždane smrti. Poster predstavljen na 1. kongresu Hrvatskog društva za transplantacijsku medicinu; Zagreb, prosinac 2016.
11. *Beauchamp TL.* Principles of ethics. J Dent Educ 1985;49(4):214–8.
12. *Hippen BE.* In Defense of a Regulated Market in Kidneys from Living Vendors. J Med Philos 2005;30(6):593–626.
13. *International Summit on Transplant T, Organ T.* The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. Kidney Int 2008;74(7):854–9.
14. *WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation.* European Association of Tissue Banks [Internet]. Do-

stupno na: http://www.eatb.org/media/uploads/Guiding_Principles-Transplantation_WHA63%2022en.pdf. [Pristupljeno: 12. 10. 2017.].
15. *Borovečki A, Caenazzo L, Ježek D, Karija-Vlahović M, Golubić B.* Croatian National Centre for Biobanking – a new perspective in biobanks governance? Croat Med J 2014;55(4):416–22.
16. *Fabrizii V, Winkelmayer WC, Klauser R i sur.* Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? J Am Soc Nephrol 2004;15(4):1052–60.
17. *Vučemilo L, Milošević M, Dodig D, Grabušić B, Đapić B, Borovečki A.* The quality of informed consent in Croatia-a cross-sectional study and instrument development. Patient Educ Couns 2016;99 (3):436–42.
18. *Vučemilo L, Borovečki A.* Readability and Content Assessment of Informed Consent Forms for Medical Procedures in Croatia. PLoS One 2015;10(9):e0138017.
19. *Squifflet A-C.* Prélèvement et transplantation d'organes. Limal: Anthemis; 2016, str. 291–301.
20. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o uzimanju i presađivanju dijelova ljudskog tijela u svrhu liječenja. Narodne novine (br. 50/88).
21. *Dalal AR.* Philosophy of organ donation: Review of ethical facets. World J Transplant 2015;5(2):44–51.
22. *Tercinet A.* Alexis CARREL, 'unrecognized'. Rhumatologie 1962; 14:157–62.
23. *Kaths JM, Echeverri J, Goldaracena N i sur.* Heterotopic Renal Autotransplantation in a Porcine Model: A Step-by-Step Protocol. J Vis Exp 2016;21(108):53765.
24. *Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR.* Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc 1956;160(4):277–82.
25. *Vidović M, Pasini J, Orlić P.* Kidney transplantation in Croatia. Acta Chir Iugosl 1990;37(Suppl 1):125–31.
26. *Langer RM, Cohen B, Rahmel A.* History of eurotransplant. Transplant Proc 2012;44(7):2130–1.
27. *Hamdy S.* Not quite dead: why Egyptian doctors refuse the diagnosis of death by neurological criteria. Theor Med Bioeth 2013;34 (2):147–60.
28. *Spasovski G, Bušić M, Pipero P i sur.* Current status of transplantation and organ donation in the Balkans – could it be improved through the South-eastern Europe Health Network (SEEHN) initiative? Nephrol Dial Transplant 2012;27(4):1319–23.
29. *Fatović-Ferenčić S, Tucak A.* Medicinska etika. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 207–15.
30. *O'Rourke J.* Non heart beating organ donation in adults: a clinical practice guideline. Ir Med J 2013;106(6):186–8.
31. Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja. Narodne novine (br. 144/12).
32. *JPII Pope.* Address of John Paul II to the 18th International Congress of the Transplantation Society. Med Etika Bioet 2001;8(1–2):12–4.
33. *Callender CO, Miles PV.* Obstacles to organ donation in ethnic minorities. Pediatr Transplant 2001;5(6):383–5.
34. *Erklärung der Deutschen Bischofskonferenz und des Rates der EKD:* Organtransplantationen. Bonn/Hannover; 1990.
35. *Miller AC, Ziad-Miller A, Elamin EM.* Brain death and Islam: the interface of religion, culture, history, law, and modern medicine. Chest 2014;146(4):1092–101.
36. *Ofri D.* In Israel, a new approach to organ donation. The New York Times [Internet]. Dostupno na: http://well.blogs.nytimes.com/2012/02/16/in-israel-a-new-approach-to-organ-donation/?_php=true&_type=blogs&_r=0. [Pristupljeno: 10. 10. 2017.].
37. *Eurotransplant.* ENIS Manual [Internet]. Dostupno na: https://members.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ENIS+MANUAL+v5.0.pdf. [Pristupljeno: 5. 2. 2017.].
38. *Fatović-Ferenčić S, Tucak A.* Medicinska etika. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 203.
39. *Kodeks liječničke etike i deontologije.* Izmjene i dopune, na snazi od 1. 1. 2016. Narodne novine (br. 139/15).
40. *Rosenblum AM, Horvat LD, Siminoff LA, Prakash V, Beitel J, Garg AX.* The authority of next-of-kin in explicit and presumed consent systems for deceased organ donation: an analysis of 54 nations. Nephrol Dial Transplant 2012;27:2533–46.
41. *Council of Europe.* International figures on donation and transplantation – 2012 [Internet]. Dostupno na: http://www.transplant-observatory.org/Documents/NEWSLETTER2012.pdf. [Pristupljeno: 18. 2. 2018.].
42. *Matesanz R, Miranda B.* A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. J Nephrol 2002;15: 22–8.
43. *Matesanz R.* Spain: a leader in harvesting hearts for transplantation. Circulation 2007;115(11):f45–6.
44. *Caplan A.* Bioethics of organ transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4(3).
45. *Veatch RM.* Transplantation ethics. Washington, DC: George Town University Press; 2002.
46. *Gill MB.* Presumed consent, autonomy, and organ donation. J Med Philos 2004;29:37–59.
47. *The Canadian Legal Information Institute.* CanLII Database [Internet]. Dostupno na: http://www.canlii.org/en/on/laws/stat/rso-1990-c-h20/latest/rso-1990-c-h20.html. [Pristupljeno: 18. 2. 2018.].
48. *Ambagtsheer F, Weimar W (ur.).* Trafficking in Human Beings for the Purpose of Organ Removal. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2016.
49. *Eurotransplant.* Newsletter, December 2008 [Internet]. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=newsletter2131.pdf. [Pristupljeno: 12. 10. 2017.].
50. *Zibar L, Banjeglav J, Stipanić S, Knotek M, Tucak I.* What do Croatian chronic hemodialysis patients think about illegal kidney transplantations? ISCB konferencija; Jeruzalem, Izrael, 2016.
51. *Chandler JA.* Priority systems in the allocation of organs for transplant: should we reward those who have previously agreed to donate? Health Law J 2005;13:99–138.
52. *Quigley M, Wright L, Ravitsky V.* Organ donation and priority points in Israel: An ethical analysis. Transplantation 2012;93:970–3.
53. *Fatović-Ferenčić S, Tucak A.* Medicinska etika. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 205.
54. *Reese PP, Caplan AL.* Better off living – the ethics of the new UNOS proposal for allocating kidneys for transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(9):2310–2.
55. *Leong J, Im GY.* Evaluation and selection of the patient with alcoholic liver disease for liver transplant. Clin Liver Dis 2012;16: 851–63.
56. *Klinička bolnica Merkur, Centar za transplantaciju jetre.* Informirani pristanak za transplantaciju jetre. [Internet]. Dostupno na: http://www.kb-merkur.hr/userfiles/pdfs/Djelatnost/Klinika%20za%20unutarnje%20bolesti/Gastro/Prilog%201b.pdf. [Pristupljeno: 12. 10. 2017.].
57. *Singhvi A, Welch AN, Levitsky J, Singhvi D, Gordon EJ.* Ethical Considerations of Transplantation and Living Donation for Patients with Alcoholic Liver Diseases. AMA J Ethics 2016;18(2):163–73.
58. *Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C.* Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. J Hepatol 2014; 60(4):866–71.
59. *Cronin A, Price D.* Directed organ donation: is the donor the owner? Clin Ethics 2008;3(3):127–31.
60. *Eurotransplant.* Newsletter 232, December 2016., str. 13 [Internet]. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ETI+Newsletter_232.pdf. [Pristupljeno: 23. 10. 2017.].

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-23

NASTAVA KEMIJE I BIOKEMIJE NA MEDICINSKOM FAKULTETU U ZAGREBU U DOBA FRANA BUBANOVIĆA

CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY EDUCATION AT SCHOOL OF MEDICINE IN ZAGREB AT THE TIME OF FRAN BUBANOVIĆ

VLADIMIR DAMJANOVIĆ[1], KRISTINA MLINAC-JERKOVIĆ[1,2], SVJETLANA KALANJ-BOGNAR[1,2], JASNA LOVRIĆ[1]

Deskriptori: Biokemija – edukacija, povijest; Medicinska kemija – edukacija, povijest; Medicinski fakultet – povijest; Dodiplomska medicinska edukacija – povijest; Povijest 20. stoljeća; Hrvatska

Sažetak. Prije točno sto godina, u sklopu tek osnovanoga Medicinskog fakulteta u Zagrebu, utemeljen je Zavod za kemiju i biokemiju. Njegov utemeljitelj, prvi predstojnik, kao i nastavnik bio je profesor Fran Bubanović. Od te davne 1918. godine u Zavodu se kontinuirano provodi naobrazba budućih liječnika iz medicinske kemije i biokemije. Ovim radom želimo dati uvid u nastavnu aktivnost koja se obavljala u Zavodu tijekom četrdesetak godina Bubanovićeve sveučilišne karijere. Neizmjeran je doprinos profesora Bubanovića načinjen ne samo u ranom početku nastavne aktivnosti Zavoda nego i u dugogodišnjoj organizaciji i vođenju nastave i Zavoda, kao i na izdavanju fakultetske stručne i nastavne literature iz područja kemije. Smatramo da je profesor Bubanović svojim predanim radom ostavio traga na mnogim generacijama svojih studenata, a nas, njegove nasljednike na Zavodu, neizmjerno zadužio.

Descriptors: Biochemistry – education, history; Chemistry, clinical – education, history; Schools, medical – history; Education, medical, undergraduate – history; History, 20th century; Croatia

Summary. Exactly a hundred years ago the Department of Chemistry and Biochemistry was established within the newly founded School of Medicine in Zagreb. Its founder, first Department Head and Professor was Fran Bubanović. Education of future physicians in medical chemistry and biochemistry is continuously performed since 1918. This paper aims to provide an insight in teaching activities at the Department throughout almost forty years of Bubanović's university career. The contribution of professor Bubanović is unmeasurable not only in the early years of the Department teaching activity, but also to the organisation and management of courses and the Department throughout many years, as well as to university literature in chemistry. We believe that professor Bubanović has made a profound impact on many generations of students with his dedicated work, and us, his successors, he left forever indebted.

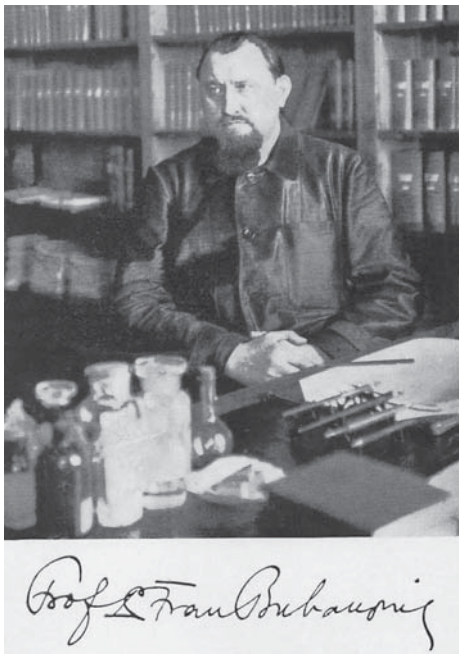
Liječ Vjesn 2018;140:174–179

Zimskim semestrom akademske godine 2018./2019. navršit će se punih sto godina od kada je davnoga ljetnog proljeća (tadašnji naziv za ljetni semestar) akademske godine 1918./1919. profesor Fran Bubanović (Sisak, 1883. – Zagreb, 1956.) (slika 1.) utemeljio Zavod za primijenjenu liječničku kemiju. Zavod je utemeljen na tek osnovanome Liječničkom fakultetu Kraljevskoga hrvatskog sveučilišta u Zagrebu, današnjemu Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Činjenica da je današnji Zavod za kemiju i biokemiju bio među prvim osnovanim zavodima na Fakultetu govori u prilog tomu da su i utemeljitelji Medicinskog fakulteta prepoznali isprepletenost medicinske i kemijske znanosti kao fundamentalne prirodne znanosti te nužnost prirodoslovne naobrazbe budućih liječnika. Fran Bubanović izabran je za vođenje ovog Zavoda i zbog svojega primjernog obrazovanja s područja medicinske kemije. Naime, diplomirao je kemiju u Zagrebu (na Mudroslovnom, odnosno današnjemu Filozofskom fakultetu), a doktorirao je upravo u području medicinske kemije u Beču disertacijom *O permeabilnosti crvenih krvnih tjelešaca za katione* (1910.). Danas, nakon cijelog stoljeća kontinuirane nastave iz kemije i biokemije za studente medicine toliko je još istinita i aktualna misao profesora Bubanovića zapisana u njegovu nastupnom predavanju: „*O znamenovanju kemije za medicinske nauke, mislim, nije potrebno trošiti riječi. Od vremena Theophrastusa Paracelsusa (1493. – 1541.) do danas koracala je medicina rukom o ruku s razvojem i napretkom kemije, no još ni danas nije medicina iskoristila sve blagodati tog prijateljstva: stojimo na pragu nove i velike faze u razvoju medicinskih nauka, u kojoj pripada kemiji važna i odlučna riječ*."[1] Ovim radom dan je prikaz nastavne aktivnosti Zavoda za kemiju i biokemiju na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u Bubanovićevo doba (razdoblje od

[1]**Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu** (dr. sc. Vladimir Damjanović, dipl. ing. kem.; dr. sc. Kristina Mlinac-Jerković, dipl. ing. mol. biol.; prof. dr. sc. Svjetlana Kalanj-Bognar, dr. med.; prof. dr. sc. Jasna Lovrić, dipl. ing. kem.), [2]**Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu**

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. K. Mlinac-Jerković, Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb, e-mail: kristina.mlinac@mef.hr

Primljeno 31. siječnja 2018., prihvaćeno 15. svibnja 2018.



Slika 1. *Profesor Fran Bubanović (1883. – 1956.) u knjižnici Zavoda za kemiju i biokemiju*
Figure 1. *Professor Fran Bubanović (1883 – 1956) at the Department of Chemistry and Biochemistry library*

ak. god. 1918./1919. do ak. god. 1954./1955.). Tijekom gotovo četiri desetljeća svoje predane sveučilišne karijere profesor Bubanović, veliki erudit prirodoslovlja, odgojio je mnoge generacije liječnika i sagradio čvrste temelje nastave medicinske kemije i biokemije, po kojima mi, članovi njegova Zavoda, još dandanas čvrsto koračamo.

Počeci nastave kemije i biokemije na Medicinskom fakultetu

Osnutkom Zavoda za primijenjenu liječničku kemiju njegov prvi predstojnik profesor Fran Bubanović organizira teorijsku i praktičnu nastavu iz kemije i biokemije za medicinare. Iznimno te prve akademske godine studenti su teorijski dio nastave kemije slušali na kolegiju *Eksperimentalna ludžba*, a praktični dio na kolegiju *Vježbe iz ludžbe* pri Ludžbenom zavodu Mudroslovnog fakulteta (današnjega Filozofskog fakulteta u Zagrebu) kod profesora Gustava Janečeka. Za razliku od nastave kemije, izvođenje nastave biokemije od samog početka kreće na matičnom Fakultetu preko kolegija *Liječnička kemija* (teorijski dio) te *Kvalitativna i kvantitativna analiza mokraće* (praktični dio).[2,3] Od formalnog osnivanja Zavoda bilo je potrebno tek prvih nekoliko semestara dok profesor Bubanović svojim zalaganjem i mukotrpnim te predanim radom nije ostvario viziju modernoga kemijskog zavoda. Naime, već tada je Zavod imao knjižnicu s relevantnim i aktualnim kemijskim časopisima, moderne i

Tablica – Table 1. *Obvezatni kolegiji na kojima se izvodila nastava kemije / Obligatory courses: Chemistry*

Akad. god. / Academic year	Naziv kolegija / Course	Voditelj predmeta / Course coordinator
	Teorijski dio nastave / Theoretical part	
1918./1919.	Eksperimentalna ludžba / Experimental chemistry	G. Janeček (Ludžbeni zavod Mudroslovnog fakulteta) / Chemistry department of Faculty of Philosophy)
1919./1920. –1931./1932.	Anorganska i organska kemija za medicinare I. dio / Inorganic and organic chemistry for medical students part 1. Anorganska i organska kemija za medicinare II. dio / Inorganic and organic chemistry for medical students part 2.	F. Bubanović
1932./1933. – 1939./1940.	Teorijski i opći dio i anorganska kemija / Theoretical and general part and inorganic chemistry	F. Bubanović
1940./1941. – 1942./1943.	Medicinska kemija (opći i anorganski dio) / Medical chemistry (general and inorganic part) Medicinska kemija (organska kemija) / Medical chemistry (organic chemistry)	F. Bubanović (1940./1941.) S. Miholić (1940./1941.) I. Ruždić (1941./1942.)
1943./1944. – 1944./1945.	Obća i anorganska kemija / General and inorganic chemistry	I. Ruždić
1945./1946.	Organska kemija za medicinare / Organic chemistry for medical students	F. Bubanović i / and T. Pinter
1946./1947.	Kemija za medicinare I. / Chemistry for medical students 1 Medicinska kemija II., Organska kemija / Medical chemistry 2, Organic chemistry	F. Bubanović i / and T. Pinter
1947./1948.	Medicinska kemija / Medical chemistry Organska kemija / Organic chemistry	F. Bubanović i / and T. Pinter T. Pinter
1948./1949. – 1952./1953.	Kemija za medicinare I. dio (fizikalna i anorganska kemija) / Chemistry for medical students part 1. (physical and inorganic chemistry) Kemija za medicinare II. dio (organska kemija) / Chemistry for medical students part 2. (organic chemistry)	T. Pinter
1953./1954. – 1954./1955.	Primijenjena kemija I. dio (opća i anorganska kemija) / Applied chemistry part 1. (general and inorganic chemistry) Primijenjena kemija II. dio (organska kemija) / Applied chemistry part 2. (organic chemistry)	T. Pinter T. Pinter i / and M. Proštenik
	Praktični dio nastave / Practical part	
1918./1919.	Vježbe iz ludžbe / Chemistry practicals	G. Janeček (Ludžbeni zavod Mudroslovnog fakulteta)
1919./1920. – 1936./1937.	Kemijske analitičke vježbe za medicinare / Chemical and analytical practicals for medical students	F. Bubanović (1919./1920. – 1935./1936.) F. Bubanović i / and J. Mikšić (1936./1937.)
1937./1938. – 1940./1941.	Praktikum medicinske kemije / Medical chemistry practicals	F. Bubanović i / and J. Mikšić
1941./1942. – 1942./1943.	Vježbe iz medicinske kemije / Laboratory exercises in medical chemistry	I. Ruždić
1943./1944. – 1952./1953.	Vježbe iz kemije / Laboratory exercises in chemistry	I. Ruždić (1943./1944. – 1945./1946.) T. Pinter (1945./1946. – 1952./1953.)
1953./1954. – 1954./1955.	Vježbe iz primijenjene kemije / Laboratory exercises in applied chemistry	T. Pinter

Tablica – Table 2. *Obvezatni kolegiji na kojima se izvodila nastava biokemije / Obligatory courses: Biochemistry*

Akad. god. / Academic year	Naziv kolegija / Course	Voditelj predmeta / Course coordinator
	Teorijski dio nastave / Theoretical part	
1918./1919.	Liječnička kemija / Physicians chemistry	F. Bubanović
1919./1920. – 1921./1922.	Fiziološka kemija / Physiological chemistry	F. Bubanović
1922./1923. – 1926./1927.	Deskriptivna biokemija I. dio / Descriptive biochemistry part 1. Deskriptivna biokemija II. dio (kemija mokraće i drugih tjelesnih sokova (tekućina) i tkiva) / Descriptive biochemistry part 2. (chemistry of urine and other body fluids and tissues)	F. Bubanović
1927./1928. – 1930./1931.	Deskriptivna biokemija (kao nadopuna (proširenje) organske kemije) / Descriptive biochemistry (as a continuation of organic chemistry) Kurs o analizi mokraće i ostalih tjelesnih tekućina i tkiva / Chemistry of urine and other body fluids and tissues course	F. Bubanović
1931./1932. – 1938./1939.	Organska kemija i biokemija / Organic chemistry and biochemistry	F. Bubanović
1939./1940.	Kemija za medicinare (organska kemija i biokemija) / Chemistry for medical students (organic chemistry and biochemistry)	F. Bubanović
1940./1941. – 1942./1943.	Biokemija (anorganski dio – sastavni dio kolegija medicinske kemije) / Biochemistry (inorganic part – as a part of medical chemistry course)	J. Mikšić
1943./1944. – 1954./1955.	Biokemija (fiziološka kemija) / Biochemistry (physiological chemistry)	I. Ruždić (1943./1944. – 1944./1945.) F. Bubanović (1945./1946. – 1953./1954.) M. Proštenik (1954./1955.)
	Praktični dio nastave / Practical part	
1918./1919. – 1921./1922.	Kvalitativna i kvantitativna analiza mokraće / Qualitative and quantitative urine analysis	F. Bubanović
1930./1931.	Biokemijske vježbe s tumačenjem / Biochemical practicals with interpretation Biokemijske vježbe, nastavak / Biochemical practicals – continuation	J. Mikšić
1931./1932. – 1932./1933.	Analiza krvi i mokraće / Blood and urine analysis Analiza tjelesnih sokova / Body fluids analysis Analiza fecesa i probavnih sokova / Faeces and gastric juice analysis	J. Mikšić
1931./1932. – 1934./1935.	Kemijske vježbe k tome kolegiju / Chemical practicals that accompany organic chemistry and biochemistry	F. Bubanović
1934./1935. – 1935./1936.	Analiza krvi i mokraće s tumačenjem / Blood and urine analysis with interpretation Analiza probavnih i ostalih tjelesnih sokova / Gastric juice and other body fluids analysis Analiza probavnih sokova i fecesa / Faeces and gastric juice analysis	J. Mikšić
1935./1936.	Kemijske vježbe za medicinare / Chemistry practicals for medical students	F. Bubanović
1936./1937. – 1939./1940.	Analiza mokraće / Urine analysis Analiza krvi i ostalih tjelesnih sokova / Blood and other body fluids analysis	J. Mikšić
1937./1938. – 1939./1940.	Praktikum medicinske kemije, nastavak / Medical chemistry practicals – continuation	F. Bubanović i J. Mikšić
1943./1944. – 1946./1947.	Vježbe iz biokemije / Laboratory exercises in biochemistry	I. Ruždić (1943./1944. – 1944./1945.) F. Bubanović (1945./1946. – 1946./1947.)
1947./1948. – 1954./1955.	Biokemijske vježbe / Biochemistry practicals	F. Bubanović (1947./1948. – 1953./1954.) M. Proštenik (1954./1955.)

dobro opremljene laboratorije, studentski praktikum, predavaonicu te educirano i entuzijastično osoblje. Slobodno možemo reći da je u to vrijeme to bio jedan od najmodernijih sveučilišnih kemijskih zavoda u Hrvatskoj.[4] U jednom periodu kroz Zavod na Šalati prošle su također mnoge generacije studenata Veterinarskog te Farmaceutskog i Prirodoslovno-matematičkog odjela Mudroslovnog fakulteta. Svakako valja spomenuti i da je u ranim godinama od osnutka Fakulteta Bubanović u čak dva navrata obnašao dužnost dekana (1921./1922. i 1930./1931.), što ga do danas čini jedinim dekanom koji nije bio iz redova medicinara.[2,3] I to govori nešto o njegovoj veličini i sposobnosti jer je stao uz bok Čačkoviću, Smetanki, Mašeku te drugim medicinarima po vokaciji koji su na taj način služili Fakultetu. Teško je i pojmiti opseg Bubanovićeva posla jer je uz opremanje Zavoda i obavljanje drugih dužnosti na Fakultetu u to prvo vrijeme kao jedini zaposleni nastavnik vodio sveukupnu nastavnu aktivnost Zavoda.

Razvoj nastave kemije i biokemije do Bubanovićeva umirovljenja

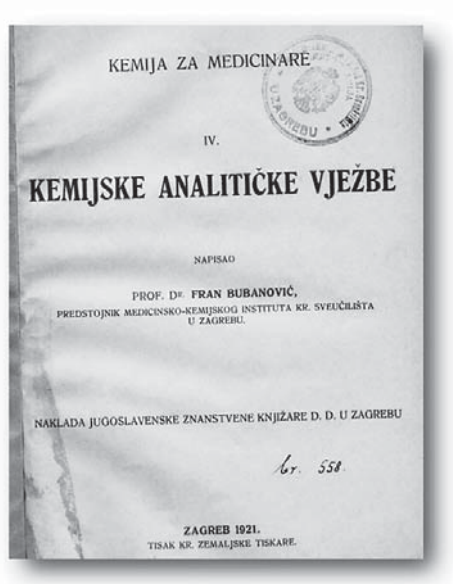
Od samog početka nastava za medicinare na Zavodu za kemiju i biokemiju održava se tijekom dvaju dvosemestralnih temeljnih kolegija (tablice 1. i 2.) te velikog broja izbornih kolegija (tablica 3.).[3] Budući da je Bubanović bio zaposlen organizacijom i izvođenjem nastave u velikom fundusu sati, iskazala se potreba za zapošljavanje novoga nastavnog kadra na Zavodu. Prvi Bubanovićev asistent bio je Josip Mikšić koji na Zavod dolazi 1923. godine. Dvije godine poslije Zavodu se pridružuje asistent Tomislav Pinter koji će ujedno naslijediti Bubanovića na predstojničkome mjestu prilikom njegova povratka na Zavod nakon privremenoga prisilnog umirovljenja četrdesetih godina prošlog stoljeća. Pinter će jednako tako nakon Bubanovićeva konačnog umirovljenja akademske godine 1954./1955. preuzeti vođenje kemijske grupe kolegija. Za

Tablica – Table 3. *Izborna nastava / Elective courses*

Akad. god. / Academic year	Naziv kolegija / Course	Voditelj predmeta / Course coordinator
1919./1920. – 1939./1940.	Uputa u naučni rad iz opće i primijenjene liječničke kemije / Introduction to scientific work in general and applied physicians chemistry	F. Bubanović
1929./1930.	Biokemijski važni organski spojevi (struktura i koloidski karakter) / Biochemically important organic compounds (structure and colloidal properties)	J. Mikšić
1930./1931. – 1931./1932.	Fizikalna kemija za medicinare / Physical chemistry for medical students	J. Mikšić
1931./1932.	Nauka o fermentima / The study of ferments	J. Mikšić
1932./1933.	Hormoni, vitamini i tvarna mijena / Hormones, vitamins and substance change Koloidi / Colloids Fermenti / Ferments	J. Mikšić
1933./1934.	Masti i lipoidi / Lipids and lipoids Koncentracija vodikovih ijonata / Concentration of hydrogen ions Emil Fischer i njegov rad / Emil Fischer and his work Kemijski otrov nekoć i sad / Chemical poison: then and now	J. Mikšić
1935./1936.	Biokemijski važniji spojevi / Biochemically important compounds	J. Mikšić
1936./1937.	Viša matematika i fizikalna kemija za medicinare / Higher mathematics and physical chemistry for medical students	T. Pinter
1936./1937. i 1939./1940.	Fizikalna kemija za medicinare (Kemijska kinetika. O katalizatorima i fermentima. Fotokemija) / Physical chemistry for medical students (Chemical kinetics. About catalysts and ferments. Photochemistry.)	T. Pinter
1937./1938.	Fizikalna kemija za medicinare (Opća nauka o koloidima) / Physical chemistry for medical students (General study of colloids) Fizikalna kemija za medicinare (Struktura materije) / Physical chemistry for medical students (Structure of matter)	T. Pinter
1938./1939. – 1939./1940.	Anorganski spojevi u organizmu / Inorganic compounds in the organism	J. Mikšić
1938./1939.	Organski spojevi u živim bićima / Organic compounds in living beings	J. Mikšić
1939./1940.	Biokemija (organski dio) / Biochemistry (organic part)	J. Mikšić
1938./1939. i 1940./1941.	Fizikalna kemija za medicinare (Termodinamika. Nauka o otopinama) / Physical chemistry for medical students (Thermodynamics. The study of solutions) Fizikalna kemija za medicinare (Elektrokemija proteina) / Physical chemistry for medical students (Electrochemistry of proteins)	T. Pinter
1941./1942.	Fizikalna kemija za medicinare (Teorije bioloških oksidacija) / Physical chemistry for medical students (The theory of biological oxidations)	T. Pinter
1943./1944. – 1944./1945.	Fizikalna kemija za medicinare / Physical chemistry for medical students	T. Pinter
1949./1950. – 1953./1954.	Kemija biogenih elemenata / Chemistry of biogenic elements Kemija ugljikovih hidrata, masti i bjelančevina / Chemistry of carbohydrates, lipids and proteins	M. Proštenik
1952./1953.	O proteinima, o djelovanju katalizatora i enzima u organizmu / About proteins and catalyst and enzyme action in the organism	T. Pinter

vrijeme Drugoga svjetskog rata i Bubanovićeve odsutnosti Zavod i kolegije vode Stanko Miholić i Ibrahim Ruždić. Bubanovićevim povratkom na Zavod slijedi zapošljavanje većeg broja suradnika, što uključuje i Mihovila Proštenika koji će nakon Bubanovićeva umirovljenja preuzeti vođenje biokemijske grupe kolegija.[3]

Razvoj nastave svakako prati i izdavanje nastavnih tekstova. Upravo je na tom području Bubanović napravio goleme pomake. Naime, Bubanović je oduvijek bio čvrsta stajališta da kvalitetan i moderan studij nužno mora biti popraćen aktualnom stručnom literaturom i na materinjem jeziku. Upravo je prvi službeni udžbenik Medicinskog fakulteta potekao sa Zavoda za kemiju i biokemiju. Radi se o *Kemiji za medicinare; kemijske analitičke vježbe* izdanom 1921. godine (slika 2.).[5] Budući da je ovaj udžbenik bio namijenjen praktičnom dijelu nastave, uvidjevši potrebu za pokrivanjem teorijskog dijela gradiva, Bubanović 1930./1931. izdaje prvi hrvatski sveučilišni udžbenik kemije: *Kemiju za slušače kemije, medicine, veterine i farmacije* koji će doživjeti tri izdanja (slika 3.). Osim toga, ovaj je udžbenik, kao jedan od najvrsnijih udžbenika kemije na hrvatskom jeziku, nagrađen 1949. nagradom Savezne vlade bivše Jugoslavije. Također, za potrebe vježba iz kemije i biokemije izdaje


KEMIJA ZA MEDICINARE

IV.

KEMIJSKE ANALITIČKE VJEŽBE

NAPISAO

PROF. Dr. FRAN BUBANOVIĆ,
PREDSTOJNIK MEDICINSKO-KEMIJSKOG INSTITUTA KR. SVEUČILIŠTA U ZAGREBU.

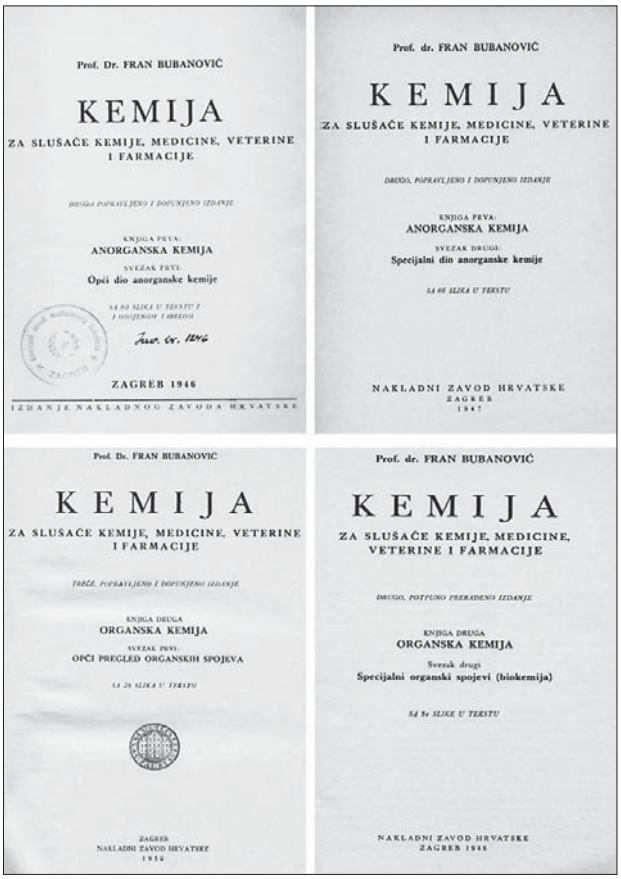
NAKLADA JUGOSLAVENSKE ZNANSTVENE KNJIŽARE D. D. U ZAGREBU

Gr. 558

ZAGREB 1921.
TISAK KR. ZEMALJSKE TISKARE.

Slika 2. *Naslovnica prvog udžbenika Medicinskog fakulteta Kemija za medicinare; Kemijske analitičke vježbe*

Figure 2. *The cover page of the first School of Medicine textbook "Chemistry for medical students; chemical analytical practicals"*



Slika 3. *Naslovnice svezaka prvoga hrvatskog sveučilišnog udžbenika kemije Kemija za slušače kemije, medicine, veterine i farmacije*
Figure 3. *The cover pages of the first Croatian university chemistry textbook "Chemistry for students of chemistry, medicine, veterinary medicine and pharmacy"*

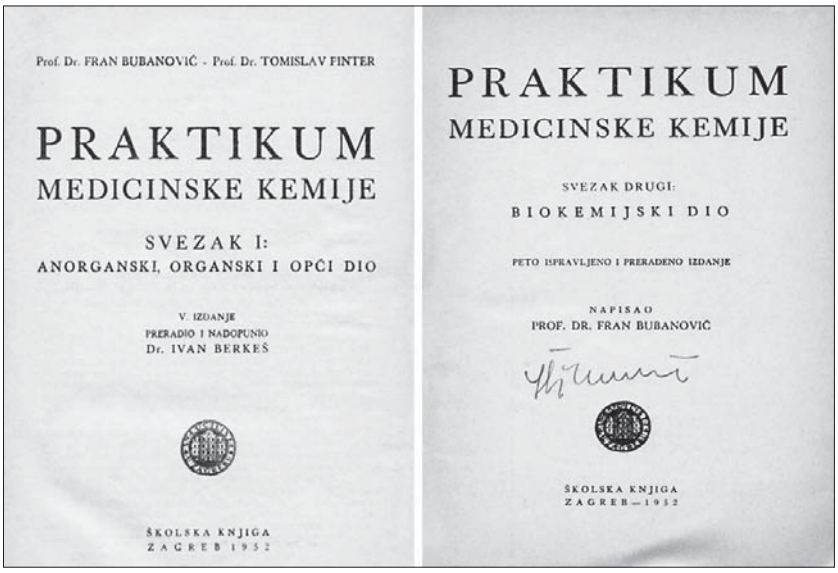
Praktikum medicinske kemije koji izlazi u pet izdanja (slika 4.).[5]

Za Bubanovića svrha nastave kemije bila je da se studentima približe potrebna znanja i vještine organske i anorganske kemije, kao i temeljne analitičke te fizikalnokemijske zakonitosti nužne za razumijevanje složenih biokemijskih i fizioloških procesa u ljudskom organizmu. Težište nastave biokemije bilo je postavljeno na opisu tada poznatih metaboličkih putova te ulozi različitih metabolita u ljudskom organizmu. Bubanović je inzistirao na učenju biokemijskih analitičkih postupaka u istraživanju bioloških uzoraka (npr., krvi, mokraće, fecesa, probavnih sokova) u zdravlju i bolesti.[3,5] Time je kod studenata razvijao svjesnost o nezamjenjivoj ulozi takvih postupaka prilikom postavljanja dijagnoze.

Bubanovićevo nasljeđe u današnjoj organizaciji nastave kemije i biokemije

I nakon sto godina kontinuirane nastave, iako su satnice kemije i biokemije s vremenom bitno reducirane, studenti medicine i dalje slušaju dva velika temeljna kolegija koja danas nose naziv *Medicinska kemija i biokemija 1* (MKBK1) i *Medicinska kemija i biokemija 2* (MKBK2) na prvoj, odnosno drugoj godini studija. Teorijska i praktična nastava više nije organizirana u zasebnim kolegijima, već se preko predavanja, seminara i vježba održava u okviru spomenutih kolegija. Dok se na kolegiju MKBK1 obrađuju odabrana poglavlja fizikalne i organske kemije te uvod u biokemiju, kolegij MKBK2 obuhvaća metabolizam ugljikohidrata, lipida te aminokiselina i proteina. Nadalje, studenti na četvrtoj godini slušaju i obvezatni kolegij *Klinička biokemija* na kojem uče o biokemijskim laboratorijskim pretragama i molekularnoj dijagnostici u kliničkoj praksi. Nastavnici Zavoda sudjeluju i u izvođenju istih kolegija za studente medicine na engleskom jeziku. Također, na Zavodu se izvodi nastava iz nekoliko izbornih kolegija. U Zavodu se održava i nastava iz kolegija *Kemija* i *Biokemija* za studente Stomatološkog fakulteta, a upravo ove obljetničke akademske godine započinje i studij na engleskom jeziku za studente Stomatološkog fakulteta.

Treba istaknuti i bitan doprinos nekoliko generacija nastavnika Zavoda u razdoblju osnivanja drugih medicinskih fakulteta u Republici Hrvatskoj i njihovo ustrajno pomaganje pri organizaciji i održavanju nastave kemije i



Slika 4. *Naslovnice svezaka Praktikum medicinske kemije*
Figure 4. *The cover pages of "Laboratory manual of medical chemistry"*

biokemije na tim fakultetima. Nastavnici našeg Zavoda također su niz godina izvodili nastavu iz kemije, biokemije i kliničke kemije u okviru različitih studijskih programa Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu.

Zasigurno bi silan broj i šarenilo studenata koji svakodnevno prolaze predavaonicom koja datira iz njegova vremena i osuvremenjenim zavodskim praktikumima Bubanoviću pričinili veliko zadovoljstvo, kao i činjenica da se mnoge vježbe opisane u njegovim praktikumima izvode još dandanas! Upravo to govori o njegovoj izvanrednoj i bezvremenskoj viziji kako bi trebala izgledati nastava iz medicinskih znanosti. Osim toga, karizmatičnost Bubanovića kao znanstvenika i nastavnika snažno je utjecala na njegove suradnike i učenike i inspirirala brojne ugledne hrvatske znanstvenike koji su objavljivali svoje radove s posvetom prof. Franu Bubanoviću (primjerice, Nikša Allegretti, Đorđe Vukadinović, Stevan Milković, Tomislav Pinter, Branimir Gušić, Nikša Pokrajac, Josip Mikšić, Dionis Sunko, Mihovil Proštenik, Fran Tućan i drugi).[6]

Zaključak

Danas Zavod za kemiju i biokemiju broji 11 nastavnika izabranih u znanstveno-nastavna zvanja i 4 viša asistenta te 12 članova nenastavnog osoblja. Svi mi osjećamo zahvalnost i poštovanje prema Franu Bubanoviću, a od 2013. godine redovito obilježavamo Dan Frana Bubanovića oko njegova rođendana u studenome. Od 22. studenoga 2013. godine, kada je održan prvi Dan Frana Bubanovića, Zavodska predavaonica njemu u čast nosi njegovo ime. Bubanovićev velik doprinos nastavi nije se sastojao samo u izdavanju udžbenika i praktikuma, već je bio, prema T. Pinteru, *sjajan predavač, odlične dikcije i visoke jasnoće iznošenja činjenica*.[4,7,8] Također se navodi da su *studenti bez izuzetka rado slušali njegova predavanja, jer su bila jasna i lako shvatljiva*. Osim toga, za Bubanovića su govorili da *predaje i govori kao da iz knjige čita*, a predavanja su mu *uvijek bila popraćena efektnim pokusima, dobro odabranim a i nepogrešivo izvedenim*.[4,7,8] Možemo utvrditi da nam je profesor Fran Bubanović, kojega nazivaju ocem medicinske kemije u Hrvatskoj, ostavio nemjerljivo nasljeđe i neizbrisiv trag u nastavi kemije i biokemije svojim predanim pedagoškim i stvaralačkim radom. Na nama je da tu ostavštinu njegujemo, razvijamo i oplemenjujemo na dobrobit studenata Medicinskog fakulteta.

LITERATURA

1. *Bubanović F.* Fizikalna kemija i medicinska nauka. Liječ Vjesn 1919; 41:191–207.
2. Arhiv Medicinskog fakulteta u Zagrebu.
3. Redovi predavanja Sveučilišta u Zagrebu od akademske godine 1918./1919. do akademske godine 1954./1955.
4. *Tarle M.* Fran Bubanović, nestor hrvatske biokemije. Priroda 1996; 86:38–42.
5. *Damjanović V, Mlinac-Jerković K, Kalanj-Bognar S, Lovrić J.* Fran Bubanović: The Visionary of Medical Chemistry and Biochemistry in Croatia. Croat Chem Acta 2017;90:509–14.
6. *Lutkić A.* Fran Bubanović (Sisak, 1883. – Zagreb, 1956.). Prirodoslovlje 2007;7:33–46.
7. *Pinter T.* Sedamdeseta godišnjica prof. dra. Frana Bubanovića (19. XI. 1883. – 19. XI. 1953.). Farm Glas 1954;3:91–100.
8. *Pinter T.* Prof. Dr. Fran Bubanović (1883 – 1956). Croat Chem Acta 1957;29:53–62.

In memoriam
Obituaries

Doc. dr. sc. KREŠIMIR KOSTOVIĆ
(16. listopada 1969. – 15. listopada 2017.)



U nedjeljno poslijepodne prije gotovo osam mjeseci sve nas je duboko pogodila vijest da među nama više nema našeg docenta Krešimira Kostovića. Tužna se vijest iz Sarajeva širila brzinom kojom se šire samo najružnije i najtužnije vijesti. A svatko kojega je dotakla priupitao se je li to moguće i je li to istina. Jer naš doc. Kostović napustio nas je dan prije svojega 48. rođendana.

Krešimir Kostović rođen je 16. listopada 1969. godine u Zagrebu, gdje je završio osnovno i gimnazijsko obrazovanje u, kako se tada zvao, Centru za odgoj i obrazovanje u kulturi. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 1988., a diplomirao je 1995. godine. Pet je godina bio demonstrator pri Zavodu za anatomiju. Tijekom studija u doba Domovinskog rata, 1991. i 1992. godine, bio je suradnik Odjela za informiranje i istraživanje pri Glavnome sanitetskom stožeru Republike Hrvatske. Pripravnički staž od dvije godine obavio je u KB-u „Merkur" s prekidom radi služenja vojnog roka u Hrvatskoj vojsci. Nakon završenog staža, 1998. godine, položio je Državni ispit za doktora medicine.

Specijalizaciju iz dermatovenerologije započeo je 1998. godine u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice. Tijekom specijalizacije završio je stručni poslijediplomski studij iz dermatovenerologije. U studenome 2001. godine polaže specijalistički ispit iz dermatologije i venerologije i od tada radi u istoj Klinici kao specijalist dermatovenerolog. Uže su mu područje rada fotodermatologija i fototerapija kožnih bolesti te flebologija.

Krešimir Kostović došao je na Šalatu u Kliniku za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 2003. godine kao mladi specijalist. U Klinici je razvijao svoja dotadašnja znanja iz fototerapije i flebologije, a dodatno se usavršavao u terapiji različitim laserima i u domovini i u inozemstvu. Godine 2004. završio je doktorski poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sa suradnicima je prvi u Hrvatskoj uveo fotodinamičku terapiju u liječenju površinskih tumora kože, iz tog područja obranio je doktorsku disertaciju te se i nakon nje nastavio usavršavati u tom području, posljednji put u Sveučilišnoj klinici u Beču 2015. godine. Od školske godine 2003./04. sudjeluje u dodiplomskoj nastavi iz predmeta Dermatovenerologija na Medicinskom fakultetu kao honorarni voditelj vježba i seminara. Godine 2010. izabran je u suradničko zvanje asistenta u kumulativnome radnom odnosu na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a nakon obranjene doktorske disertacije, 2011. godine, u suradničko zvanje višeg asistenta. Sudjelovao je i u nastavi na Poslijediplomskom studiju iz dermatovenerologije još od 2008. godine, a od 2015. godine bio je voditelj predmeta u okviru tog studija. Sudjelovao je u realizaciji više znanstvenih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa. Posljednjih se godina doc. Kostović najviše usmjerio u liječenje bolesnika sa psorijazom, osobito onih s teškim oblicima bolesti. Usavršavao se u primjeni bioloških lijekova pri liječenju psorijaze u Rimu 2009. godine, a zatim 2014. godine u Lübecku (Njemačka). Volio je raditi s bolesnicima, a bolesnici su to cijenili i voljeli ga. Za njih je bio jedan od njihovih najboljih doktora. Jer, imao je razumijevanja za njih i uvijek bi ih sa strpljenjem saslušao. Voljeli su ga i suradnici u ambulantama u kojima je radio – zbog njegova odnosa prema bolesnicima i suradnicima, a osobito zbog njegova specifičnog smisla za humor. Postao je pročelnikom Zavoda, onako tipično dermatološkog, i na samo sebi svojstven način vladao je svojim ženskim kolektivom. Tražio je red, rad i disciplinu, ali kad je trebalo, stao bi u obranu svojih suradnica. Bio je vrstan nastavnik, znao je zainteresirati studente za ono o čemu je predavao. I prije nastavničkog rada na Medicinskom fakultetu izabran je 2003. godine u suradničko zvanje asistenta, a u veljači 2009. godine u naslovno nastavno zvanje predavača na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu za predmet Dermatovenerologija. Bio je tajnik poslijediplomskog tečaja SMU-a Medicinskog fakulteta „Primjena lasera u dermatologiji", a zatim voditelj poslijediplomskog tečaja SMU-a I. kategorije „Neinvazivno oblikovanje tijela radiofrekvencijskom tehnologijom". Sudjelovao je u realizaciji više znanstvenih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske. Godine 2012. stekao je naziv primarijus. Od 2016. godine bio je član povjerenstva za lijekove HZZO-a.

Doc. dr. sc. Krešimir Kostović bio je publicistički aktivan – objavio je više od 40 radova u indeksiranim časopisima (od kojih 10 u CC-u), kao i više poglavlja u udžbenicima i priručnicima. Bio je dugogodišnji član Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ-a), Hrvatskoga dermatovenerološkog društva HLZ-a i Europske akademije za dermatologiju i venerologiju. Doc. Krešimir Kostović bio je rado viđen predavač na kongresima i simpozijima u Hrvatskoj i inozemstvu. S veseljem i tugom prisjećamo se mnogobrojnih naših druženja tijekom putovanja, koja su s Krešom uvijek imala poseban šarm... U komunikaciji je bio direktan, bez dlake na jeziku, uvijek se znalo što o nečemu ili nekome misli. I tu sam njegovu osobinu, danas tako rijetku, osobito voljela.

Volio je iznad svega svoju obitelj, uživao u zajedničkim ljetovanjima i dalekim putovanjima odakle bi uvijek *viberom* poslao po koju fotkicu. Volio se družiti s prijateljima, bio je izuzetno duhovit i omiljen u društvu. Nije bio osobit sportski tip, ali je pratio sport, osobito nogomet, bio je vatreni navijač Hajduka!

Volio je i svoju, kako to uvijek volimo reći, drugu obitelj, onu na Šalati. Bio je sjajan kolega i suradnik. Našim je mladim specijalizantima, osim svojega širokog medicinskog znanja i znanstvene radoznalosti, prenosio i ona znanja o kojima ne pišu knjige, a to je kako živjeti i raditi u kolektivu, kako poštovati starije i nadređene. A naši su mladi to voljeli i iznimno su ga cijenili! Bio je dobri duh svih naših fešta, uvijek spreman na pjesmu i šalu. Bio je na trenutke pravi radoznali, razigrani dječak vedra duha.

Dragi naš Krešo, jako nam nedostajete i zasigurno će tako biti još dugo, dugo!

Branka Marinović

Prof. dr. sc. ANA BOBINAC-GEORGIEVSKI
(1946. – 2018.)



Ana Bobinac-Georgievski rođena je 1946. g. u Sincu, malome mjestu u Gackome polju, na padinama Velebita i Kapele, na izvoru rijeke Gacke, smještenom 11 km jugoistočno od Otočca.

Medicinski fakultet završila je 1970. g. u Zagrebu. Magistrirala je 1973. g., a doktorirala 1982. g. Tema doktorata, iz fizikalne medicine i rehabilitacije, bila je „Elektrokineziološko ispitivanje metoda objektivizacije funkcionalnih poremećaja lumbosakralne kralježnice". Doktorat je obranila 12. travnja 1982. g. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Godine 1999. izabrana je za izvanrednog profesora na istom fakultetu.

Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije bila je od 1976. g. Iste se godine zaposlila na Odjelu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, osnovanom 1960. g. u bolnici „Sveti Duh" u Zagrebu. G. 1978. u bolnici počinje s radom elektromiografski laboratorij u kojem se provode standardni postupci elektrofiziološke dijagnostike: elektromiografija (EMG) i elektroneurografija (ENG). Nakon edukacije prof. Bobinac-Georgievski iz EMG-a i ENG-a i njezina preuzimanja EMG laboratorija djelatnost laboratorija i Odjela proširuje se uvođenjem novih elektrofizioloških kinezioterapijskih (EMG *biofeedback* trening 1981. g.) i dijagnostičkih postupaka (kvantitativna elektromiografija 1983. g. i funkcionalno testiranje hoda (Polgon-gait) 1983. g.). G. 1982. umirovljenjem prim. dr. med. Valerije Pavletić na mjesto predstojnika Odjela dolazi prof. dr. sc. Ana Bobinac-Georgievski, pod čijim vodstvom Odjel 1980-ih i 1990-ih godina poprima nove organizacijske oblike te slijedi razvoj suvremene fizikalne medicine i rehabilitacije.

Fizioterapijska praksa obogaćuje se novim znanjima i vještinama; 1982. g. uvodi se kao novi dijagnostički postupak elektrokineziološka analiza (EK) kralježnice. Iste godine ukida se postojanje elektroterapije kao zasebne prostorne jedinice, a naglasak se stavlja na sveobuhvatan i aktivan pristup bolesniku. Djelokrug elektrodijagnostičara sljedećih se godina postupno proširuje educiranjem iz područja elektrofiziološke dijagnostike specijalista za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju prim. dr. sc. Borke Sokolović-Matejčić (dolazi u Zavod 1981. g.) i prof. dr. sc. Marije Graberski Matasović (zapošljava se u Zavodu 1985. g.) te vft Dragice Pavelić i Bernarde Živoder. G. 1993. službeno se uvodi novi naziv Odjela – Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju.

G. 2001. profesorica Ana Bobinac-Georgievski odlazi u mirovinu. Tijekom radnog vijeka bila je nositeljica brojnih istraživačkih projekata, od kojih su dva bila međunarodna: Yu-USA (1985. – 1989.) i Hrvatsko-kanadski projekt za razvoj rehabilitacije u zajednici u Republici Hrvatskoj (1996. – 1999.). Usavršavala se u Centru za rehabilitaciju Emory University u Sjedinjenim Američkim Državama (1986./1987.) i pri Međunarodnom centru za rehabilitaciju u zajednici, Queens University, Kingston u Kanadi (1997. g.). Od 1999. g. povremeno je djelovala u Hamad Medical Corporation u Kataru.

Bila je konzultant Svjetske zdravstvene organizacije za fizikalnu rehabilitaciju u Republici Hrvatskoj od 1993. do 1998. g. U tom razdoblju organizirala je i predavala u okviru 53 skupa kontinuirane edukacije iz rehabilitacije, od čega je 25 tečajeva bilo posvećeno temi rehabilitacije u zajednici.

Bila je predsjednica Hrvatskog društva za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Hrvatskoga liječničkog zbora od 1992. do 2002. g. i predsjednica Prvoga hrvatskog kongresa fizikalne medicine i rehabilitacije održanog u Zadru 1996. g.

Među onima je koji su utemeljili Mediteranski forum fizikalne i rehabilitacijske medicine, koji je danas organizator mediteranskih kongresa fizikalne i rehabilitacijske medicine.

Predavala je u više poslijediplomskih studija pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu (Obiteljska medicina, Medicina rada, Epidemiologija, Fizikalna medicina i rehabilitacija), a u dodiplomskoj nastavi predavala je studentima medicine „Integralnu rehabilitaciju u zajednici" i „Fizikalnu rehabilitaciju". Na Visokoj zdravstvenoj školi u Zagrebu vodila je kolegij „Principi rehabilitacije". Objavila je 80 radova od kojih je 6 citirano u indeksima CC ili SCI, 108 sažetaka na znanstvenim skupovima te izradila 23 projekta i elaborata.

Profesorica Ana Bobinac-Georgievski uvelike je zaslužna za razvitak hrvatske fizikalne medicine i rehabilitacije, vodeći i projekt prikaza stanja struke fizikalne medicine i rehabilitacije 2000. g., na prijelazu 20. u 21. stoljeće. Učinila je to kao predsjednica Hrvatskog društva za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Hrvatskoga liječničkog zbora. Rezultat je bio knjiga „Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj". Prvi put u hrvatskoj medicinskoj publicistici objavljena je stručna sveobuhvatna knjiga o nekoj medicinskoj struci. Zajedno s prof. dr. sc. Zlatkom Domljanom, dr. Ružicom Martinović-Vlahović i prim. mr. sc. Goranom Ivaniševićem okupila je još 93 suradnika, koji su, svaki u svojem užem području djelovanja, prikazali hrvatsku fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Knjiga je svjedok vremena koje je bilo temelj daljnjega razvitka suvremene fizikalne i rehabilitacijske medicine.

Profesorica Ana Bobinac-Georgievski, fizijatar široka horizonta u čijem je središtu bio čovjek, razumjela je da je bitna funkcija, a ne dijagnoza, sposobnosti, a ne onesposobljenje i nije žalila truda da to dokaže. Svoja iskustva i znanja radosno je i lako prenosila dalje, poštujući dobre tradicije, ali stalno okrenuta inovacijama. Uporna i velika radoholičarka, ponosna na svoje ličke korijene, ali zapravo stanovnica Svijeta.

Napustila nas je nenadano, 14. ožujka 2018. g. Pokopana je 16. ožujka 2018. g. na zagrebačkom groblju Mirogoj. Iza profesorice Ane Bobinac-Georgievski ne ostaju samo naša sjećanja nego i njezina brojna djela koja nas usmjeravaju dalje.

prim. dr. Goran Ivanišević
dr. Mirka Jakšić



Dijabetes je jedan od najvećih zdravstvenih izazova današnjice. 415 milijuna ljudi ima dijabetes. Do 2040. taj broj mogao bi narasti na 642 milijuna, a 3/4 njih živjet će u gradovima.[1]

Više od 90 godina vodstva u borbi protiv dijabetesa naučilo nas je da je za suzbijanje pandemije potreban izvanredan fokus.

Naš pristup mijenjanju dijabetesa je jasan - potrebno je ranije dijagnosticirati dijabetes, unaprijediti skrb o oboljelima i suzbiti porast dijabetesa u gradovima.

Saznajte više na novonodisk.com/changingdiabetes i podijelite svoje razmišljanje #ChangingDiabetes

Pokrećemo promjene kako bismo pobijedili dijabetes

Izdanje: 1-14.2.2017.

mijenjamo
dijabetes

novo nordisk®

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015.

Znate li gdje nas možete pronaći na internetu?

FACEBOOK

Pratite Tevin korporativni profil i dnevno se informirajte uz PLIVAzdravlje na Facebooku.

fb.com/Tevapharm
fb.com/PLIVAzdravlje

TWITTER

Podijelite PLIVIN zanimljiv sadržaj s vašim prijateljima putem Twittera.

www.twitter.com/PLIVA_HRVATSKA



LINKEDIN

Uspostavite profesionalne kontakte uz Tevu i PLIVU na Linkedinu.

www.linkedin.com/company/pliva

INSTAGRAM

Pratite nas i ostvarite pogled na PLIVU iznutra.

www.instagram.com/PLIVA_HRVATSKA

www.pliva.hr
www.plivazdravlje.hr

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Zipantola®
PANTOPRAZOL

Preuzmite kontrolu uz Zipantolu®





...i slatko će biti slađe!

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednje cjelokupne sažetke opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Zipantola® koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr).
Način izdavanja: na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** ožujak, 2016. HR/ZPTL/16/0006

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111
www.pliva.hr, www.plivamed.net

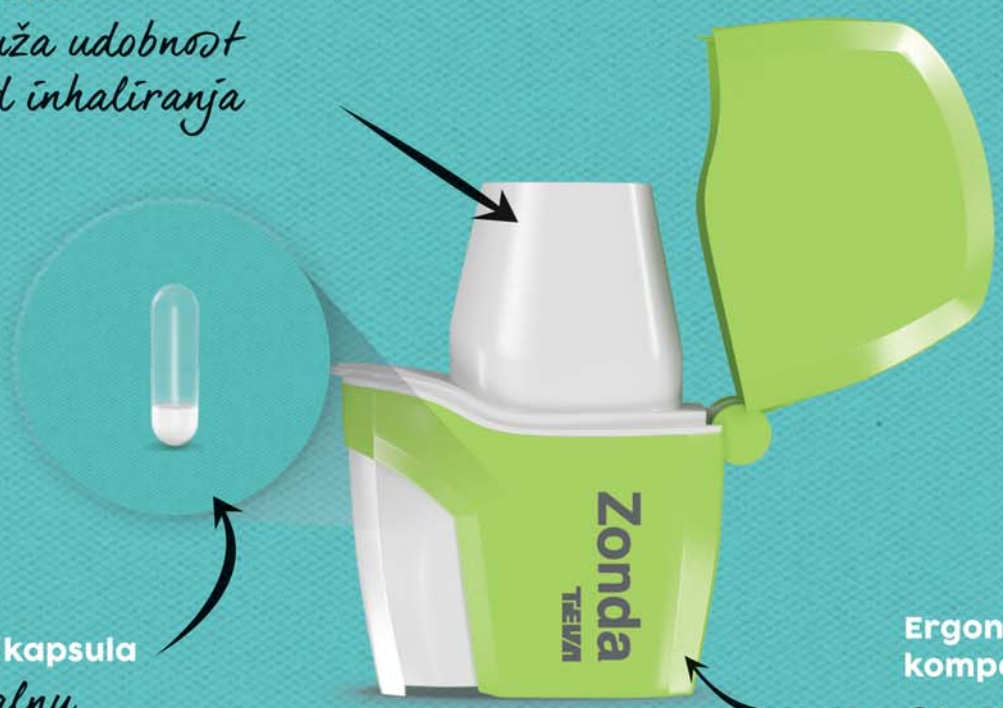
PLIVA

Braltus®
tiotropij

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Mala poboljšanja*
čine razliku

Dugačak, ravan nastavak za usta
pruža udobnost kod inhaliranja



Prozirna kapsula
za vizualnu potvrdu isporuke doze

Ergonomičan i kompaktan
za ugodno rukovanje

- Tiotropij - široko prihvaćen LAMA** za terapiju KOPB-a[1]
- Ergonomičan i kompaktan inhaler s prozirnom kapsulom za vizualnu potvrdu isporuke doze

TEVA | PLIVA | Respiratory

* Malim poboljšanjima u dizajnu želimo omogućiti bolesnicima ugodnije rukovanje inhalerom. Dokazana je ekvivalencija sa tiotropijem isporučenim putem HandiHaler®-a, bez kliničkih razlika.
** LAMA = Long-acting muscarinic antagonist

Literatura: 1. Karner C et al. Cochrane Database of Systematic Review 2014; 7: Article No.: CD009285

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka Braltus® te uputu o lijeku koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). Broj i datum rješenja: UP/I-530-09/14-01/447 od 07. lipnja 2016. **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** ožujak, 2017. HR/BRA/17/0001r

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: +385 1 37 20 000, Fax: +385 1 37 20 111; www.pliva.hr, www.plivamed.net