ODREĐIVANJE GRADUSA UROTELNOG KARCINOMA PREMA KLASIFIKACIJI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE IZ 2004.

DETERMINATION OF GRADE OF UROTHELIAL CARCINOMA ACCORDING TO WHO 2004 CLASSIFICATION

BOŽO KRUŠLIN, MLADEN BELICZA*

Deskriptori: Urotelni karcinom – klasifikacija, patologija; Tumori mokraćnog mjehura – klasifikacija, patologija; Svjetska zdravstvena organizacija

Sažetak. Tijekom posljednjih godina predloženo je više klasifikacija novotvorina urotelnih odnosno prijelaznih epitelnih stanica radi ujednačavanja nazivlja, usklađivanja kriterija za određivanje gradusa i invazije te izbjegavanja naziva karcinom za promjene koje rijetko invadiraju, recidiviraju i izazivaju smrt. Kao rezultat tih nastojanja objavljena je 2004. godine nova klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Umjesto naziva prijelaznih stanica preporučuje se upotreba pojmova urotela odnosno urotelnih novotvorina. Među neinvazivne papilarne novotvorine dodana je kategorija tumora niskoga malignog potencijala, a prijašnja tri gradusa zamijenjena su dvjema skupinama niskog i visokoga gradusa. Kriteriji na temelju kojih bi tumore trebalo svrstavati u nove kategorije navedeni su u klasifikaciji, ali nisu lako primjenjivi. Temeljem rezultata iz literature i vlastitih iskustava preporučujemo da se uz novu, u prijelaznom razdoblju, navodi i gradiranje tumora prema klasifikaciji SZO iz 1973. Problemi određivanja invazije lamine proprije još nisu riješeni pa se u dvojbenim slučajevima preporučuje upotreba dodatnih histokemijskih i imunohistokemijskih metoda.

Descriptors: Carcinoma, transitional cell – classification, pathology; Bladder neoplasms – classification, pathology; World Health Organization

Summary. Several classifications of transitional/urothelial cell tumors have been proposed during last few years in order to standardize nomenclature, and criteria for grading and invasion. They also aimed to avoid the term cancer for neoplasms that very rarely invade, recur, and/or cause death of the patient. As a result of these efforts a new WHO classification emerged in the year 2004. Instead of the term transitional, the use of urothelial neoplasms was recommended. In the group of noninvasive urothelial neoplasms, a new category of tumor of low malignant potential was added. Three-tier grading of papillary noninvasive tumor was substituted by low and high-grade category. Criteria for the grades are cited in the classification but are somewhat imprecise and difficult to apply. On the basis of the data from the literature and our own experience, in the transitional period we recommend the use of WHO 1973 simultaneously with the new one. Problems of the identification of lamina propria invasion are still not solved, and therefore the use of additional histochemical and immunohistochemical methods should be recommended in difficult cases.

Liječ Vjesn 2006;128:201–206

Urotelni karcinom naziva se i karcinom prijelaznih stanica (sinonim koji se danas napušta), a čini oko 90% svih primarnih tumora mokraćnog mjehura. Smatra se da nastanak ovoga tumora, kao i ostalih karcinoma ovisi o kombinaciji genskih i okolinskih, poglavito kemijskih faktora.[1,2] Tumori mjehura češće se pojavljuju u industrijaliziranim područjima, posebno povezanima s naftnom industrijom, a njihova učestalost raste s izlaganjem dimu cigareta i arilaminima.[3] Drugi okolinski čimbenici su anilinske boje (posebno benzidin i β-naftilamin, auramini, fenacetin i ciklofosfamid.[1,4] *Schistosoma haematobium* također se smatra patogenetski povezanom s karcinomom urotelnih i pločastih stanica mjehura te je vrlo česti karcinom u područjima svijeta u kojima obitava spomenuti parazit.[1] Važnost HPV je proturječna jer većina podataka upućuje na to da nema važnu ulogu u nastanku tog tumora.[1] Urotelni karcinom, poglavito gornjeg dijela mokraćnog sustava, često se pojavljuje u bolesnika s balkanskom endemskom nefropatijom.[5,6] Vjeruje se da postoji lagano povećani rizik od nastanka karcinoma mjehura u bolesnika koji su podvrgnuti radioterapiji zbog karcinoma prostate. Većina slučajeva urotelnog karcinoma mjehura nastaje u osoba starijih od 50 godina, ali se pojavljuju i u mlađih odraslih i djece. U toj dobi obično su manje agresivni i niskoga gradusa, ali povremeno se opisuju agresivniji tumori i u toj dobnoj skupini.[1]

Tumor se pojavljuje dva puta češće u muškaraca te u bijelaca češće nego u crnaca. Makrohematurija je najčešći prvi simptom praćen znakovima povezanim s udruženom urinarnom infekcijom. Dizurija se češće vidi uz tumore visokoga gradusa, vjerojatno zbog toga što zahvaćaju stijenku mjehura.

* **Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Belicza, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. B. Krušlin, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb, e-mail: bkruslin@kbsm.hr

Primljeno 10. listopada 2005., prihvaćeno 30. ožujka 2006.

Tablica 1. *Histološka obilježja koja se upotrebljavaju za klasifikaciju urotelnih papilarnih lezija u skladu sa shemom koju su predložili WHO/ISUP*
Table 1. *Histological features used for the classification of urothelial papillary lesions according to the scheme proposed by WHO/ISUP*

	Papilom Papilloma	Papilarna neoplazma niskoga malignog potencijala Papillary neoplasm of low malignant potential	Papilarni karcinom niskog stupnja Papillary low grade carcinoma	Papilarni karcinom visokog stupnja Papillary high grade carcinoma
Arhitektura/Architecture				
Papile Papillae	Nježne Delicate	Nježne, ponekad stopljene Delicate, sometimes fused	Stopljene, razgranane, nježne Fused, branching, delicate	Stopljene, nježne, razgranane Fused, delicate, branching
Organizacija stanica Cells organization	Identična normalnoj Identical to normal	Polaritet kao normalno, bilo koje debljine, kohezivne Polarity as normal, any thickness, cohesive	Pretežno uredna, minimalno gomilanje i gubitak polariteta, bilo koje debljine, kohezivnost Generally orderly, minimal accumulation and loss of polarity, any thickness, cohesive	Pretežno poremećena, gubitak polariteta, bilo koje debljine, gubitak kohezivnosti Generally impaired, loss of polarity, any thickness, dyscohesive
Citologija/Cytology				
Veličina jezgre Nuclear size	Kao normalno Normal	Jednolično povećane Uniformly enlarged	Povećane, varijabilne Enlarged, variable	Povećane, varijabilna veličina Enlarged, variable size
Izgled jezgre Nuclear appearance	Kao normalno Normal	Izdužene, okrugle do ovalne, jednolične Elongated, round to oval, uniform	Okrugle – ovalne, blaga varijacija oblika i obrisa Round – oval, mild variation in shape and contour	Umjerena do jaka polimorfija Moderate to high polymorphism
Kromatin jezgre Nuclear chromatin	Fini Fine	Fini Fine	Blage varijacije u stanicama i između njih Mild variations within and between cells	Umjerena-izrazita varijacija unutar i između stanica s hiperkromazijom Moderate-marked variation within and between cells with hyperchromasia
Jezgrica Nucleolus	Odsutna Absent	Odsutna ili slabo uočljiva Absent or inconspicuous	Obično slabo uočljiva* Generally incospicuous*	Mogu postojati multipli prominentni nukleoli Possible multiple prominent nucleoli
Mitoze Mitosis	Odsutne Absent	Rijetke, bazalno Rare, basal	Česte, na bilo kojem nivou Frequent, at any level	Obično česte, na bilo kojem nivou Usually frequent, at any level
Kišobranaste stanice Umbrella cells	Uvijek prisutne Always present	Prisutne Present	Obično prisutne Usually present	Mogu biti odsutne Might be absent

* Ako su prisutne, onda su malene i pravilne i nisu praćene drugim obilježjima karcinoma visokog gradusa[4,12]
If present, they are small and regular, without other features of high-grade carcinoma[4,12]

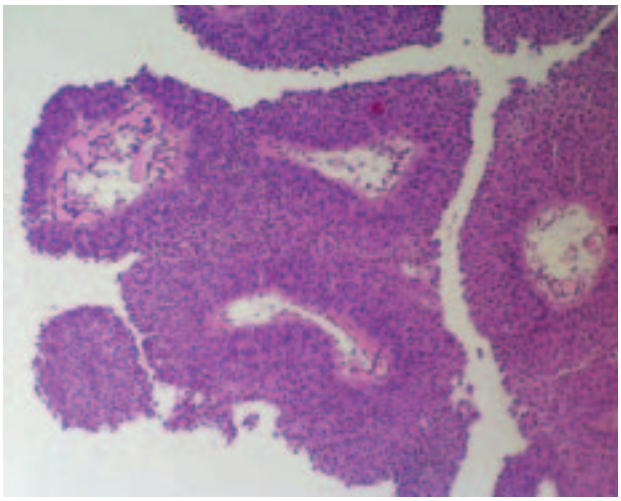
Klasifikacija

Gradiranje je metoda kojom patolozi procjenjuju citološka obilježja i način rasta tumora pokušavajući predvidjeti njegov biološki potencijal. Klasifikacija papilarnih urotelnih neoplazmi dugotrajni je izvor proturječja. Neki eksperti primjenjuju restriktivne kriterije za dijagnozu urotelnog papiloma koji se dijelom temelje na broju slojeva stanica i smatraju sve ostale papilarne neoplazme karcinomima. Drugi primjenjuju širu definiciju urotelnog papiloma tako da ne smatraju sve ostale neoplazme karcinomima, poglavito one koje pokazuju minimalnu citološku i arhitekturnu atipiju.[7] Drugi je izvor proturječja gradiranje papilarnih urotelnih karcinoma. Tijekom godina predloženi su brojni sistemi klasifikacije urotelnog karcinoma mjehura. Svi ovi sistemi imaju slabu reproducibilnost s većinom slučajeva koji spadaju u intermedijarnu kategoriju diferencijacije. Ovi sistemi su pokušaj određivanja gradusa rastućih arhitekturnih i citoloških poremećaja. Najvažnije sisteme opisali su Ash 1940. g.,[8] Mostofi 1960. g.,[9] koji je prihvatio Američki registar tumora mjehura; Bergkvist i sur. 1960. g.;[10] te Mahlstrom i sur. 1987. g.[11]

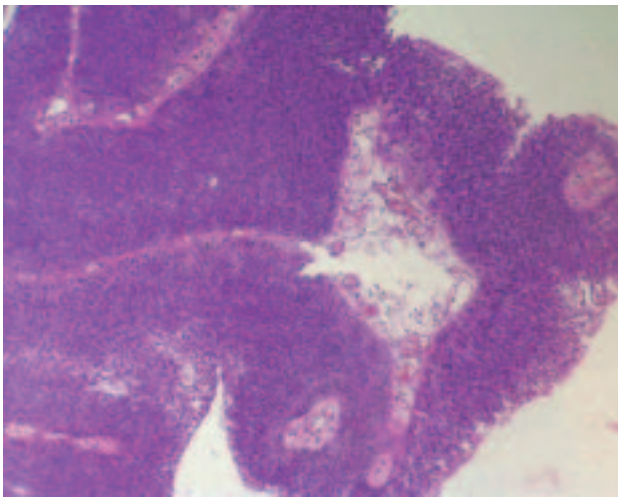
Prema klasifikaciji SZO iz 1973. neinvazivni papilarni karcinomi mokraćnog mjehura svrstavaju se u tri skupine.[9] Tumori gradusa 1 karakterizirani su s više od 7 slojeva urotelnih stanica koje imaju lagano povećane jezgre s blagim poremećajem arhitekture i pokojom mitozom ili nemaju mitoza. U skupini 2 su tumori s jače izraženim nuklearnim polimorfizmom nego tumori gradusa 1, nepravilno nagomilanim kromatinom jezgre i lagano izraženim gubitkom polariteta stanica. U skupinu 3 spadaju tumori s povećanim celularitetom i nagomilavanjem jezgara, poremećajem polariteta stanica, polimorfijom jezgara i većim brojem mitoza.

Svjetska zdravstvena organizacija i Međunarodno udruženje uroloških patologa (WHO/ISUP) zajednički su 1998. g. predložili novu klasifikaciju.[12] Glavno obilježje te klasifikacije jest podjela novotvorina mokraćnog mjehura u ravne i papilarne, potom zasebna evaluacija papilarnih neoplazmi u smislu gradusa (na temelju arhitekture i citoloških obilježja) i invazivnosti (podjela na invaziju lamine proprije i muskularis proprije). Papilarne novotvorine koje se spominju u ovoj klasifikaciji jesu: papilom (s podvarijantom invertnog papiloma), papilarne neoplazme niskoga malignog potencijala; papilarni karcinom niskoga gradusa te papilarni karcinom visokoga gradusa. Kriteriji za svrstavanje tumora u ove kategorije navedeni su na tablici 1, a prihvaćeni su i u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine.[4,13]

Gradiranje urotelnih tumora mjehura na ovaj ili neki drugi način ima veliko prognostičko značenje. Tako tumori na donjem kraju spektra (nazvani papilomima u WHO/ISUP klasifikaciji) imaju nisku učestalost recidiva i zanemarivu učestalost udruženog *in situ* i invazivnog karcinoma.[4,7,12] Papilomi su rijetki dobroćudni tumori koji se tipično pojavljuju kao malene, pojedinačne izrasline pretežito u mlađih pacijenata.[7] Karakterizirani su egzofitičnim, papilarnim izraslinama s fibrovaskularnom stromom obloženom urotelom normalne debljine i citološkog izgleda. Invertirani urotelni papilom je tvorba koja raste endofitično, a inače dijeli obilježja s uobičajenim papilomom. Rijetko se pojavljuju hibridni slučajevi koji imaju područja s obilježjima egzo-



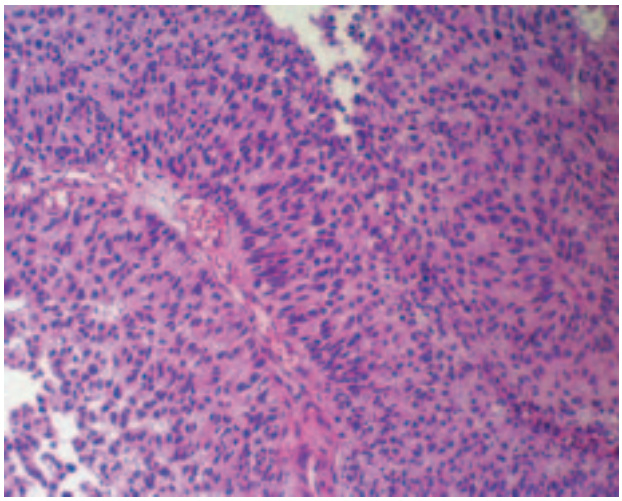
Slika 1. *Neinvazivna papilarna novotvorina niskoga malignog potencijala (HE×40)*
Figure 1. *Noninvasive papillary neoplasm of low malignant potential (H&E×40)*



Slika 2. *Neinvazivni urotelni karcinom niskoga gradusa (He×40)*
Figure 2. *Noninvasive urothelial low-grade carcinoma (H&E×40)*

fitičnog odnosno invertiranog papiloma. Ako invertirani papilom nije odstranjen u cijelosti, postoji malena vjerojatnost nastanka recidiva. Može se pojaviti u bolesnika koji imaju urotelni karcinom ili ponekad unutar invertiranog papiloma može nastati karcinom.[4,7]

U novoj klasifikaciji uvodi se naziv papilarna urotelna neoplazma niskoga malignog potencijala, što označava promjenu s urednim rasporedom stanica unutar papila i neznatnim poremećajima arhitekture i minimalnom atipijom stanica bez obzira na broj slojeva. Mitoze se rijetko nalaze i ograničene su na bazalne slojeve (slika 1). Osim u rijetkim slučajevima papilarna neoplazma niskoga malignog potencijala nije praćena invazijom i metastazama. U klasifikaciji kao ni prethodnim člancima nije nigdje navedeno koji su to izuzetni slučajevi.[4,7,12,13] Klinički se radi o važnoj tvorbi jer postoji povećani rizik od nastanka recidiva (u oko 35% bolesnika) ili nove papilarne promjene. Bolesnici s papilarnom neoplazmom niskoga malignog potencijala imaju povećani rizik od nastanka recidiva, obično slične histologije. Međutim, ponekad recidivirajuće promjene imaju izgled karcinoma pa se preporučuje dugotrajno praćenje bolesnika.[1,4,7,12,13]



Slika 3. *Neinvazivni urotelni karcinom visokoga gradusa (HE×100)*
Figure 3. *Noninvasive high-grade urothelial carcinoma (H&E×100)*

Papilarni urotelni karcinom niskoga gradusa pokazuje načelno uredan raspored stanica, međutim uz manje varijabilnosti arhitekture i citoloških poremećaja koji se lako mogu uočiti na malom povećanju mikroskopa (slika 2). Varijabilnosti polariteta, veličine i oblika jezgre i izgleda kromatina su minimalne, ali obuhvaćaju obilježja citološke atipije koja se vide u urotelnom karcinomu niskoga gradusa. Mitoze se rijetko vide, a ako ih ima, onda su obično u donjoj polovici urotela. Često se vidi stapanje susjednih papila, što se ponekad pogrešno protumači kao obilježje tumora visokoga gradusa. Tumor često recidivira i u oko 5% slučajeva progredira u visoki gradus.[4,7,13]

Papilarni urotelni karcinom visokoga gradusa karakteriziran je poremećenim izgledom zbog izraženih arhitekturnih i citoloških abnormalnosti koje se prepoznaju na malom povećanju mikroskopa (slika 3). Stanični pleomorfizam može biti umjereno ili jako izražen. Mitoze, uključujući i atipične, lako se nalaze u svim slojevima urotela. Vide se obilježja anaplazije. Takvi tumori progrediraju u 15–40% slučajeva i to značajno češće nego oni niskoga gradusa.[4,7,13] U trenutku postavljanja dijagnoze u okolnoj se sluznici često nalazi urotelni karcinom *in situ*.

Važno je naglasiti da pojedina papilarna novotvorina može sadržavati čitav spektar citoloških i arhitekturnih abnormalnosti. Ako tumor ima raznoliku histologiju, valja ga gradirati u skladu s najvišim gradusom premda je trenutačna praksa ignoriranje sitnih žarišta tumora visokoga gradusa. Proporcija visokoga gradusa tumora potrebna za svrstavanje u viši gradus još je predmet analiza.[4,7,12]

Cistoskopskim pregledom iskusni urolog može vrlo uspješno predvidjeti da li se radi o neoplastičnoj odnosno neneoplastičnoj promjeni mjehura, međutim ne može razlikovati tumore niskog i visokoga gradusa i utvrditi postojanje invazije.[1]

Treba uvijek misliti da diferencijacija tumora varira od područja do područja i da stoga biopsija ili transuretralna resekcija mogu pokazivati niži gradus nego što će biti u konačnome kirurškom materijalu.[1,4] Također, valja zapamtiti da se ovaj sistem gradiranja primjenjuje na neinvazivne promjene i neinvazivnu (superficijalnu) komponentu invazivnog tumora i da nema veliku moć razlučivanja ako se primjenjuje na invazivnu komponentu tih tumora.[1,4,14]

Kao što se može očekivati, postoji neslaganje između različitih, kao i unutar ponovljenih analiza iste osobe koja promatra određenu promjenu. Međutim, valjanost ovog morfološki utemeljenog razlikovanja potvrđuje korelacija s više neovisnih parametara kao što su proliferativna aktivnost i ekspresija onkogena. Trebalo bi pričekati da se vidi hoće li se kvantitativno morfološko gradiranje pokazati boljim od trenutačno upotrebljavanih subjektivnih metoda.

Neki su autori sumnjali u opravdanost jednostavnog preimenovanja u osnovi istih kategorija tumora bez pružanja racionalnog opravdanja za takav postupak,[2,14,15] ali ipak se čini da će nova klasifikacija biti prihvaćena u svijetu zbog autoriteta predlagatelja.

Opća i klinička obilježja

Tumori mogu rasti egzofitično ili endofitično ili na oba načina.[1,4] Egzofitični tumori mogu biti papilarni s centralnom fibrovaskularnom stromom ili solidni (nodularni). Ako rastu endofitično (posebno kad su dobro diferencirani), mogu rezultirati žarištima tumorskih stanica u lamini propriji koja se mogu pogrešno dijagnosticirati kao Brunnovi otočići ili glandularni odnosno cistični cistitis. Takav se tip tumora naziva »nested variant« urotelnog karcinoma.[4]

Invazija strome urotelnim karcinomom zbiva se u dva stadija: invazija lamine proprije i mišićnog sloja. Utvrđivanje invazije lamine proprije je teško i katkada vrlo subjektivno.[16] Suprotno tomu, identifikacija invazije mišićnog sloja obično nije veći problem, a ima veliki utjecaj na liječenje i prognozu.[17] Neki sugeriraju da određivanje tog parametra treba biti standardizirano upotrebom objektivnog mjerenja s pomoću mikrometra. Potreban je oprez da se krivo ne protumači povremena prisutnost prominentnih snopića glatkog mišićja muskularis mukoze koji se mogu naći u lamini propriji (posebno u žena) kao invazija muskularis proprije. Može biti prisutna invazija limfnih i krvnih žila, međutim imunohistokemijske analize s pomoću endotelnih markera upućuju na to da se često ne radi o invaziji nego retrakcijskim artefaktima.[14,16] Također je važno da se zrelo masno tkivo koje se normalno nalazi u lamini propriji i muskularis propriji ne protumači pogrešno kao perivezikalno masno tkivo, što bi moglo rezultirati previsokim stadijem tumora u bioptičkom nalazu.[1,4,14]

Postoje različiti citoarhitekturni tipovi urotelnog karcinoma. Često se nalazi glandularna metaplazija, obično u obliku intracitoplazmatskih vakuola koje sadržavaju sluz. Zbog povećanja šupljina koje sadržavaju mucin, a mogu dosegnuti promjer od 1 mm ili više, tumor može imati mikrocističan izgled. Ward[18] je utvrdio da 25–30% urotelnih karcinoma pokazuje znakove stvaranja mucina te sličan broj (ne nužno istih tumora) pokazuje stvaranje glandularnih struktura. Takvi se tumori ponekad pogrešno nazivaju »miješani karcinomi«, a ponašaju se kao uobičajeni urotelni karcinomi ekvivalentnog gradusa. Treba ih jasno razlikovati od čistih adenokarcinoma mjehura. Slično, mnogi inače tipični urotelni karcinomi (posebno visokoga gradusa) pokazuju žarišta pločaste diferencijacije. Ti se tumori još uvijek moraju smatrati urotelnima i jasno razlikovati od čistih planocelularnih karcinoma. Svijetle stanice mogu prevladavati u urotelnom karcinomu i oponašati adenokarcinom. Opisan je i mikropapilarni tip urotelnog karcinoma koji nalikuje seroznomu papilarnom karcinomu jajnika. Postoji i rijetki tip urotelnog karcinoma plazmacitoidnog izgleda koji nalikuje mijelomu.[1,4]

Katkada se na granici između urotelnog karcinoma i okolne strome vidi limfocitna infiltracija. Izuzetno, takva limfocitna infiltracija je tako gusta da se ne vidi epitelna komponenta i oponaša maligni limfom.[1,4,14] U drugim slučajevima nalazi se gusta infiltracija eozinofila, posebno u tumorima koji imaju pločasta obilježja. Odlaganje Tamm-Horsfallova proteina može se naći u vezi s nekrozom i upalom.

Biopsija

Tumore mjehura treba odstraniti ili uzeti za analizu s pomoću »hladnog« instrumenta. U idealnim okolnostima biopsija uključuje i komadić podležećeg mišića. Urolog ne bi trebao uklanjati papilarni tumor bez biopsije jednostavno zato što izgleda benigno. U načelu su tumori koji su u cijelosti sastavljeni od nježnih, papilarnih izdanaka, najčešće dobro diferencirani, ali postoje iznimke. Preporučuje se da se osim tumora za biopsiju uzme i naočigled normalna okolna sluznica te još s tri druga mjesta (jedno lateralno od svakog ureteralnog ušća i jedno iz gornjeg dijela stražnje stijenke). Takve bioptičke uzorke treba poslati zasebno i u patohistološkom laboratoriju učiniti i pregledati više rezova. Patološki nalaz biopsije mjehura koja sadržava tumor mora uključivati sljedeće informacije[1,4]: 1) gradus, 2) konfiguraciju (papilarni ili solidni), 3) dubinu prodora, 4) prisutnost mišića, 5) limfatičku invaziju, 6) vaskularnu invaziju i 7) promjene okolne sluznice (ako postoje).

Karcinom *in situ* i displazija

Većina slučajeva karcinoma *in situ* (CIS) i displazije mjehura (poznate i kao intraurotelna neoplazija niskog i visokog stupnja) udružena je s uobičajenim urotelnim karcinomom i posebno su česti uz tumore visokog stupnja.[19,20] U takvim slučajevima invazivna komponenta je multifokalna. U studiji u kojoj su analizirani veliki histološki rezovi, Soto i sur. našli su da su gotovo 2/3 od 45 bolesnika s invazivnim karcinomom imale u okolini karcinom *in situ*.[21]

Ponekad se CIS nađe u mjehuru u odsutnosti invazivne komponente, gotovo uvijek udružen s različitim stupnjevima hiperplazije i displazije. Promjena može biti asimptomatska, ali se često manifestira simptomima iritacije mjehura. Makroskopski je blago uzdignuta, zrnata, popločanog izgleda i može biti praćena izraženom hiperemijom. Promjena je često multicentrična i pokazuje predilekciju za trigonum, lateralne stijenke i kupolu. Dijagnoza se postavlja citologijom urina i/ili multiplim, nasumičnim hladnim biopsijama.

Mikroskopski kriteriji su načelno isti kao i za CIS drugih lokalizacija (posebno cerviksa uterusa) i definiraju se kao potpuno ili djelomično nadomještanje urotela površine stanicama koje imaju morfološka obilježja karcinoma, ali bez arhitekturnih promjena osim povećanog broja slojeva stanica. Stoga se dogovorno naziv karcinom *in situ* mjehura (Tis) primjenjuje za lezije visokog stupnja koje pokazuju izrazitu citološku atipiju, ali nemaju papilarnu konfiguraciju.[1,4,12,13] Papilarni karcinom koji nije invadirao stromu također je karcinom *in situ* (Ta), ali se ne označava kao takav da se izbjegne svrstavanje u istu skupinu dvaju stanja s izrazito različitim morfološkim obilježjima, kliničkim tijekom i vjerojatno molekularnim mehanizmima.

Također je važno da se naziv CIS ne izjednačava sa superficijalnim karcinomom jer taj pojam upotrebljavaju urolozi za tumore koji nisu infiltrirali laminu muskularis propriju bez obzira na tip i gradus i stoga nije patološki entitet.

Morfološke varijante CIS-a mjehura uključuju tip velikih stanica s nuklearnim pleomorfizmom, tip velikih stanica bez nuklearnog pleomorfizma i tip malih stanica.[1,4,12]

Ponekad se tumorske stanice CIS-a šire uzduž bazalne membrane i uzdižu normalni urotel što rezultira pagetoidnim načinom rasta. Također imaju veću sklonost odvajanju od strome, što rezultira tipičnim cistoskopskim izgledom tzv. ogoljenog cistitisa (od engl. »denuded cystitis«) i može biti uzrok lažno negativnih biopsija. Ako je klinički nalaz vrlo sumnjiv, nužne su multiple ponavljane biopsije.

Od 25 slučajeva CIS-a mjehura uključenih u klasičnu studiju Melameda i sur.,[22] u 8 bolesnika naknadno je nastao invazivni karcinom u razdoblju od 8 do 67 mjeseci. Od 36 bolesnika s lokaliziranom urotelnom displazijom koje su revidirali Cheng i sur.,[23] u 7 (19%) došlo je do progresije u CIS (4) ili invazivni karcinom (3), što je dokazano biopsijom. Seemayer i sur.[24] pokazali su da su u visokoj proporciji bolesnika s karcinomom *in situ* mjehura ekstenzivno zahvaćeni intraprostatički duktusi.

Adenokarcinom *in situ* ekstremno je rijedak oblik intraepitelne neoplazije mjehura, a može biti udružen s invazivnim karcinomom malih stanica i mikropapilarnim urotelnim karcinomom.

Atipična papilarna urotelna hiperplazija je pojam koji je nedavno dodan porodici prekursorskih promjena mjehura. Sastoji se od valovitih nabora urotela koji imaju dobro razgrananu vezivnu stromu poput papilarnih karcinoma, ali ne pokazuju citološku atipiju.

Prognoza

Prognoza urotelnog karcinoma mjehura povezana je s više parametara, a najvažniji su stadij i gradus tumora. Stadij je daleko najvažniji prognostički faktor, što su pokazali i pionirski radovi Jewetta i drugih autora.[25,26] Predloženi su različiti sustavi određivanja stadija kao modifikacija originalne Jewettove sheme. Nagli pad stope preživljenja u bolesnika s invazijom mišićne stijenke vjerojatno je rezultat prodora tumora do bogate vaskularne mreže koja se nalazi u tom sloju. Važnost tog obilježja zahtijeva da patolog naznači ima li mišića u bioptičkome materijalu i je li infiltriran tumorom. Iako je širenje tumora u perivezikalno tkivo vrlo loš prognostički znak, neki bolesnici preživljavaju duže vrijeme. Trenutačno je 5-godišnje preživljenje bolesnika s malim superficijalnim karcinomom mjehura više od 90%, a s karcinomom koji je invadirao muskularis propriju između 45–55%.[1,27] Zahvaćenost limfnih čvorova uključena je u određivanje stadija i važan je prognostički znak. Dugotrajno preživljenje bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima je skoro 0, posebno ako je zahvaćeno više čvorova.[1,4] Mikroskopski gradus povezan je sa stadijem te je većina tumora niskoga gradusa superficijalna, a većina visokoga gradusa s dubokom invazijom. Međutim, gradus ima neovisnu prognostičku vrijednost unutar određenog stadija. Za tumore gradusa I stopa recidiva je otprilike 30–45% ako je tumor solitaran i 65% do 90% ako su multipli.[1] U otprilike 10–30% slučajeva recidiv pokazuje viši gradus nego originalni tumor. Ovi recidivi mogu biti rezultat implantacije ili multicentričnog rasta, a posebno su česti u šupljini mjehura. U seriji od 1012 slučajeva superficijalnih tumora mjehura (većinom niskoga gradusa) kumulativni rizik invazivnog karcinoma bio je 7%, 13% i 16% nakon 5, 10 odnosno 15 godina.[1] Treba naglasiti da su tumori niskoga gradusa važni u nastanku invazivnih tumora visokoga gradusa, ali invazivni tumori u većini slučajeva nastaju bez prethodne papilarne neinvazivne neoplazme.[1,4] Ostali prognostički čimbenici su dob bolesnika, lokalizacija unutar mjehura, poremećaji preostale sluznice mjehura, vaskularna invazija, stanje resekcijskih rubova i upalni odgovor.[1,4] Prisutnost manjih, neovisnih tumora ili displastičnih promjena udaljenih od glavne tumorske mase povezana je s visokom stopom recidiva. Tumori s ekspanzivnim rubovima praćeni limfocitnom reakcijom imaju bolju prognozu. Potom slijedi veličina tumora jer je za tumore drugog stadija veličina bolji prediktor rizika od metastaza i vjerojatnosti preživljavanja nego dubina invazije mišića. Gustoća limfocita koji infiltriraju tumor (TIL) u korelaciji je s gradusom i progresijom tumora, ali u multivarijatnoj analizi ne pokazuje neovisnu prognostičku vrijednost. Naposljetku među prognostičke čimbenike spadaju i gustoća malih krvnih žila, status antigena krvnih grupa, DNK ploidija, proliferacija stanica, kromosomske aberacije, poglavito gubitak Y i polisomija 1 i 17. Prekomjerna ekspresija p53 upućuje na mutaciju, a nalazi se dobra statistička korelacija između progresije bolesti i karcinoma stadija T1 i T2a. Nije dokazano prognostičko značenje poremećaja ekspresije RB gena, gubitka E-cadherina, CD44 promjenjivog proteina, p27 (Kip 1) i ciklina E, ali neki radovi pokazuju lošiju prognozu takvih tumora. U istom je smislu pokazano da je ekspresija WAF1/p21, inhibitora kinaza ovisnih o ciklinu prediktor skraćenog razdoblja bez bolesti. Tumori koji su pokazivali abnormalni obrazac imunohistokemijskog bojenja na CK20 recidivirali su češće nego drugi, ali razlika nije bila statistički značajna.[1,4]

Na temelju rezultata iz literature i vlastitih iskustava[28] zaključujemo da postoje značajne razlike u klasifikaciji WHO 2004. u odnosu na WHO 1973. Ponajprije se radi o novotvorinama niskoga zloćudnog potencijala i ujednačavanju kriterija za takvu dijagnozu i razlikovanje tih promjena od karcinoma niskog stupnja. Smatramo da bi u prijelaznom razdoblju valjalo uz novu klasifikaciju tumora navoditi i gradus odnosno stadij tumora i prema klasifikaciji iz 1973.

LITERATURA

1. *Rosai J*. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Philadelphia: Mosby; 2004, str. 1317–59.
2. *Oyasu R*. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and the two-number grading system of bladder tumors. Cancer 2000;88:1509–12.
3. *Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG i sur*. An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 1984;131:650–4.
4. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA*. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: World Health Organization; 2004.
5. *Vukelić M, Šoštarić B, Belicza M*. Patomorphology of Balkan endemic nephropathy. Fd Chem Toxic 1992;30:193–200.
6. *Božić Z, Duančić V, Belicza M, Kraus O, Skljarov I*. Balkan endemic nephropathy: Still a mysterious disease. Eur J Epidemiol 1995;11: 235–8.
7. *Reuter V*. The classification of urothelial tumors… once again. United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting, Washington 2003 (http://www.uscap.org/site~/92nd/companion10h3.htm)
8. *Ash JE*. Epithelial tumors of the bladder. J Urol 1940;44:135–45.
9. *Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H*. Histological typing of urinary bladder tumors. International classification of tumours. Geneva: World Health Organization; 1973.
10. *Bergkvist A, Ljungquist A, Moberger C*. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Acta Chir Scand 1965;130:371–8.
11. *Mahlstrom PU, Busch C, Morlen BJ*. Recurrence, progression and survival in bladder cancer; a retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5 year follow-up. Scand J Urol Nephrol 1987; 21:185–95.
12. *Epstein JI, Amin MB, Reuter V, Mostofi FK*. The Bladder Consensus Conference Committee WHO/ISUP consensus classification of urothelial (transitional cell) lesion of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1435–48.
13. *Reuter VR, Epstein JI, Amin MA, Mostofi FK and the Bladder Consensus Conference Committee*. A newly illustrated synopsis of the World Health Organization/International Society of Urological pathol-

ogy (WHO/ISUP) consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. J Urol Pathol 1999;11:1–28.
14. *Bostwick DG, Mikuz G*. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. Virchows Arch 2002; 441: 109–16.
15. *Yorukoglu K, Toma B, Dikicioglu E i sur*. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. Virchows Arch 2003;443:734–40.
16. *Jimenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB*. PT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. Adv Anat Pathol 2000:7:13–25.
17. *Amin MB, Gomez JA, Young RH*. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:1057–68.
18. *Ward AM*. Glandular metaplasia and mucin production in transitional cell carcinomas of the bladder. J Clin Pathol 1971;24:481.
19. *Prout GR Jr, Griffin PP, Daly JJ, Heney NM*. Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. Cancer 1983;52:524–32.
20. *Kroft SF, Oyasu R*. Urinary bladder cancer. Mechanisms of development and progression. Lab Invest 1994;71:158–74.
21. *Soto EA, Friedel GH, Tiltman AJ*. Bladder cancer as seen in giant histologic sections. Cancer 1977;39:447–55.
22. *Melamed MR, Reuter V*. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. Urol Clin North Am 1993;20:333–47.
23. *Cheng L, Cheville JC, Neuman RM, Bostwick DG*. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999;23:443–7.
24. *Seemayer TA, Knaack J, Thelmo WC, Wang NS, Ahmed MN*. Further observations on carcinoma in situ of the urinary bladder: silent but extensive intraprostatic involvement. Cancer 1975;36:514–20.
25. *Jewett HJ, Strong GH*. Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol 1946;55:366–72.
26. *Jewett HJ*. Carcinoma of the bladder: Influence of depth infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth. J Urol 1952;67:672.
27. *Busch C, Algaba F*. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. Virchows Arch 2002; 441:105–8.
28. *Tomić K, Tomas D, Brcković M i sur*. Comparison of urologic biopsies in 2 five-year periods between Slavonski Brod county and Zagreb. Acta Clin Croat 2005;44Suppl 1:38.

VAŽNOST SISTEMSKIH INFEKCIJA IZAZVANIH BAKTERIJOM *STREPTOCOCCUS BOVIS*

THE IMPORTANCE OF *STREPTOCOCCUS BOVIS* SYSTEMIC INFECTIONS

NENAD PANDAK, MAJA TOMIĆ-PARADŽIK, BRANKA KRIŽANOVIĆ, JOSIPA FORNET-ŠAPČEVSKI*

Deskriptori: Streptokokne infekcije – mikrobiologija, dijagnostika, komplikacije; Streptococcus bovis – izolacija; Tumori kolona – komplikacije

Sažetak. *Streptococcus bovis* relativno je čest uzročnik bakteriemija i endokarditisa, osobito u starijih osoba ili bolesnika koji odranije boluju od nekih kroničnih bolesti. Ove su infekcije često povezane s malignim, potencijalno malignim ili benignim kolorektalnim neoplazijama. Prodor bakterije *Streptococcus bovis* u cirkulaciju može rezultirati različitim kliničkim manifestacijama, pa su do sada opisani gnojni meningitisi, apscesi mozga, osteomijelitisi, spondilodiscitisi te različite infekcije u bolesnika s AIDS-om. Ovim su radom prikazana dva bolesnika liječena na Odjelu za zarazne bolesti Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu. Jedan je bolesnik primljen na odjel zbog vrućice nejasna uzroka, a iz hemokulture je izoliran *Streptococcus bovis*. Drugi je bolesnik imao gnojni meningitis izazvan istim uzročnikom. Endoskopijom su u oba bolesnika nađene polipozne tvorbe u kolonu, a patohistološki se radilo o tubularnom adenomu, odnosno hipertrofičnim polipima sluznice debelog crijeva. U Hrvatskoj do sada nisu objavljeni opisi sistemskih infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus bovis*, pa je ovo prvi takav prikaz, a istodobno je i prvi prikaz gnojnog meningitisa u prethodno zdrave osobe, što je rijetkost i u svjetskoj literaturi. Kako je infekcija ovom bakterijom povezana s pojavom neoplazmi kolona, svakog bolesnika s dokazanom infekcijom goveđim streptokokom neizostavno treba kolonoskopirati, ali i smatrati ga osobom povišena rizika od pojave kolorektalnog karcinoma.

Descriptors: Streptococcal infections – microbiology, diagnosis, complications; Streptococcus bovis – isolation and purification; Colonic neoplasms – complications

Summary. *Streptococcus bovis* is relatively common cause of bacteremia and endocarditis, especially in older persons, or in patients that have some kind of chronic disease. These infections are frequently connected with malignant, potentially malignant, or benign colorectal neoplasia. Hematogenous dissemination of *Streptococcus bovis* could result with various clinical manifestations, namely purulent meningitis, brain abscess, osteomyelitis, spondylodiscitis, and many different kinds of infections in AIDS patients are reported. In this report, two patients hospitalized at the Departement of Infectious Diseases at the General Hospital »Dr. Josip Benčević« in Slavonski Brod are presented. The first patient was addmited to the hospital

* **Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Odjel za zarazne bolesti** (Nenad Pandak, dr. med.; Branka Križanović, dr. med.; prim. Josipa Fornet-Šapčevski, dr. med.); **Županijski zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Odjel za mikrobiologiju** (mr. sc. Maja Tomić-Paradžik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Pandak, Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Odjel za zarazne bolesti, Andrije Štampara 42, 35 000 Slavonski Brod

Primljeno 2. listopada 2005., prihvaćeno 30. ožujka 2006.

because of fever of unknown origin, and in his blood cultures, *Streptococcus bovis* was isolated. He was an older man, who had undergone prostatectomy due prostatic adenoma several years before. The other patient, previously completely healthy younger man, suffered purulent meningitis caused by the same microorganism. Colon endoscopy was performed in both patients and it revealed colon polyps. Histologically, in both cases, those were benign neoplasia. In Croatia, until this report, there have been no other reports about patients suffering systemic *Streptococcus bovis* infections. At the same time, this report describes *Streptococcus bovis* purulent meningitis in a previously healthy adult, which is also extremely rare in the medical literature. Since *Streptococcus bovis* infections are associated with colon carcinoma, it is imperative to perform colonoscopy in each patient suffering infection with this germ, and to consider him as a high risk patient for developing colon cancer.

Liječ Vjesn 2006;128:206–209

Streptococcus bovis relativno je čest uzročnik bakteriemija i endokarditisa, osobito u starijih osoba. Ove su infekcije često povezane s malignim, potencijalno malignim ili benignim kolorektalnim neoplazijama. Iako su već 1951. godine McCoy i Mason uočili povezanost karcinoma kolona i endokarditisa, tek je 1974. godine ta veza i dokazana.[1–3]

Prodor bakterije *Streptococcus bovis* u sistemsku cirkulaciju može rezultirati različitim kliničkim slikama, tako da su opisani gnojni meningitisi, apscesi mozga, spondilodiscitisi, osteomijelitisi, kao i različite infekcije u bolesnika s AIDS-om.[4]

U Hrvatskoj do sada nije objavljen ni jedan opis sistemske infekcije izazvane bakterijom *Streptococcus bovis*, pa je svrha ovog prikaza upozoriti na prisutnost ovog mikroorganizma i na našem području, a istodobno upozoriti na nužnost kompletne obrade probavnog sustava bolesnika s ovom infekcijom, jer su sistemske infekcije izazvane ovom bakterijom često prvi znak malignih novotvorina u debelom crijevu.

Prikaz bolesnika

Prvi bolesnik bio je 75-godišnji muškarac, koji je primljen na Odjel za zarazne bolesti Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu, tijekom siječnja 1999. godine. Bolest je počela oko 3 tjedna prije prijma, pojavom zimica i povišenom temperaturom te bolima u mišićima. Zbog jače klonulosti i svakodnevno prisutne povišene temperature, javlja se svom liječniku koji mu ordinira cefaleksin, koji je uzimao 4 dana. Kako se stanje značajno poboljšalo, samoinicijativno prekida terapiju, ali se nakon 5 dana nanovo javljaju jednake tegobe te se zbog nejasnog febrilnog stanja prima u bolnicu.

Unatrag nekoliko godina uzima lijekove zbog povišenog tlaka, a 1992. godine je urađena prostatectomia zbog adenoma.

Kod dolaska je bio febrilan 38 °C, priseban, pokretan, prostriran, eupnoičan, a odavao je dojam lakšeg bolesnika. Objektivnim pregledom nije uočeno nikakvo odstupanje od uobičajena nalaza.

Nakon prijma su urađene rutinske laboratorijske pretrage i nađena je urea 10,2 mmol/L i kreatinin 127 μmol/L, dok su svi ostali biokemijski pokazatelji bili u granicama referentnih vrijednosti. Iz hemokulture je porastao *Streptococcus bovis*. Rendgenska snimka srca i pluća bila je uredna, UZ organa gornjeg dijela abdomena, bubrega i mokraćnog mjehura nije upućivao na patološka zbivanja. Liječenje se započinje intravenski cefuroksimom 1500 mg svakih 8 h. Nakon dobivanja konačnog nalaza hemokultura, urađena je i dodatna obrada. UZ srca isključuje postojanje endokarditisa, a napravila se i kolonoskopija, prilikom koje se na 40 cm od anokutane granice, u distalnom dijelu silaznog kolona, našao polip na uskoj bazi, promjera oko 4 mm. Sluznica preostalog dijela debelog crijeva uobičajeno je vaskularizirana, bez defekata. Učinjena je elektroresekcija polipa. Patohistološki se radilo o tubularnom adenomu, promjeni građenoj od žljezdanog i vezivnog tkiva, čija je stroma bila prožeta mononuklearima.

Nakon desetodnevne terapije (prvih 5 dana cefuroksimom, a potom 5 dana cefaleksinom svakih 8 h 500 mg *per os*), bolesnik se otpušta iz bolnice i ambulantno se prati od tada. 6 godina nakon ove bolesti, opće je stanje bolesnika uredno, a i kontrolna kolonoskopija je urednog nalaza.

Tijekom studenoga 2003. godine na Odjel za intenzivno liječenje Opće bolnice »Dr. Andrija Štampar« primljen je 41-godišnji muškarac, čija je bolest počela naglo, 3 dana prije prijma, jakim bolima u desnom koljenu i ramenu te povišenom tjelesnom temperaturom, koja se penjala do 40 °C. Od drugog dana bolesti počeo se žaliti na intenzivnu glavobolju, a u više je navrata i povratio. Nekoliko sati prije prijma u bolnicu postao je uznemiren i dezorijentiran. Nakon prijma na Odjel za intenzivno liječenje bila je napravljena dijagnostička lumbalna punkcija, pa se ustanovilo da se radi o gnojnom meningitisu, nakon čega je bolesnik transportiran na Odjel za zarazne bolesti Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu, radi daljnjeg liječenja.

Do ove bolesti nikada nije teže bolovao, rekreativno se bavio sportom i bio je u dobroj kondiciji.

Kod dolaska na naš Odjel i dalje je bio febrilan 38,8 °C, pri svijesti, ali potpuno dezorijentiran, teškog općeg stanja. Nastavljena je intravenska terapija gnojnog meningitisa nepoznata uzroka, ceftriaksonom 4,0 g/24 sata. Iz likvora je izoliran *Streptococcus bovis*, pa se prema nalazu testa osjetljivosti terapija mijenja i nastavlja intravenski benzilpenicilinom, 24 milijuna jedinica/24 sata. Nakon dvotjedne antimikrobne terapije i normalizacije općeg stanja, napravljena je i dodatna obrada. Rendgenogram srca i pluća je uredan, kao i UZ nalaz organa gornjeg dijela abdomena, bubrega, mokraćnog mjehura i prostate. Ehokardiografski se isključilo postojanje endokarditisa. Kolonoskopijom se u sigmi našlo nekoliko polipa na široj bazi, oko 10 mm promjera, a s jednog je uzet materijal za PHD. Ostala sluznica kolona je uobičajeno prokrvljena i bez patoloških tvorbi. Patohistološki se vidi da je polipozna tvorba sluznice debelog crijeva građena od lamine proprije, gusto prožete masom mononukleara, eozinofila i neutrofila te žljezdanih kripta različite veličine i oblika, koje oblažu epitel u kojem postoje jake reparativno-regenerativne promjene. Nakon godinu dana učinjena je kontrolna kolonoskopija i našla su se 4 polipa različitih veličina u sigmoidnom kolonu, koji je odstranjen elektroresekcijom. Patohistološki se nanovo ustanovilo da se radi o hiperplastičnom polipu debelog crijeva. Bolesniku su preporučene endoskopske kontrole jedanput na godinu.

Mikrobiološka dijagnostika

Hemokulture (Bactec – Becton Dickinson) prvog bolesnika i likvor dobiven lumbalnom punkcijom drugog bolesnika dostavljeni su u mikrobiološki laboratorij, obrađeni

prema protokolu za primarno sterilne materijale. Zasijani su na obogaćene krute i tekuće podloge, potom su inkubirani u aerobnim i anaerobnim uvjetima, te uvjetima s povećanim postotkom CO_2 (5–10%) tijekom 24–48 sati na 35 °C. Nakon zasijavanja na hranjive podloge, hemokulture i likvor su centrifugirani na 2000 okretaja tijekom 15 minuta. Od sedimenta su napravljeni preparati bojeni po Gramu, u kojima su bili prisutni gram-pozitivni koki, pojedinačno i u kratkim lancima, a u likvoru i velik broj segmentiranih leukocita. Od sedimenta obaju uzoraka napravljeni su orijentacijski antibiogrami za gram-pozitivne bakterije uz dodatak identifikacijskog diska za *Streptococcus pneumoniae* (optohin) te inkubirani u već navedenim uvjetima.[5]

Od ostatka likvora, nakon kuhanja i centrifugiranja prema uputama proizvođača testa, napravljen je aglutinacijski test za direktno dokazivanje uzročnika iz likvora (Slidex meningite-Kit 5, bio Merieux), koji je bio negativan za sve uzročnike zastupljene na kitu (*Hemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* A, C i B/E. Coli K1).

Sljedeći dan su na krutim podlogama, u oba slučaja, porasle opalescentne kolonije promjera 1–2 mm s beta-hemolizom, a optohinski test je bio negativan. U mikroskopskom preparatu vidjeli su se gram-pozitivni koki pojedinačno, u parovima i lancima. Porasli sojevi su bili katalaza i oksidaza-negativni, a aglutinacijski test (Prolex™, Streptococcal Grouping Latex Kit, Pro-Lab Diagnostica) za grupnu identifikaciju β-hemolitičkih streptokoka (A,B,C,D,F,G) iskazao je pozitivnu reakciju za grupu D streptokoka.[6]

Za sljedeći je dan napravljen identifikacijski test za streptokoke (API-20 STREP, bio Merieux), eskulinski test i slani bujon za identifikaciju *Enterococcus spp* te standardizirani antibiogram (disk-difuzijska metoda, Kirby-Bauer), za gram-pozitivne bakterije u primarno sterilnome materijalu.[6,7] Nakon 24-satne inkubacije, eskulinski test je bio pozitivan, slani bujon negativan, a očitanje API testa identificira soj kao *Streptococcus bovis* biotip 1 za izolat hemokulture te *Streptococcus bovis* biotip 2 za izolat iz likvora, s vjerojatnošću od 99% za oba uzorka. U testu osjetljivosti oba su soja pokazala dobru osjetljivost na betalaktamske antibiotike penicilinskog tipa, cefalosporine i makrolide.

Rasprava i zaključci

Streptokoki su bakterije koje su veoma proširene u prirodi, no žive samo na sluznicama čovjeka i različitih životinja, bilo kao njihova normalna flora ili kao uzročnici bolesti. Prolazno ili trajno mogu kolonizirati kožu ili sluznice, a dio su uobičajene flore probavnog, dišnog ili mokraćno-spolnog trakta čovjeka.

Uvriježena pravila taksonomije streptokoka, reakcija hemolize, biokemijska obilježja i serološke reakcije prema Lancefieldovoj i danas se upotrebljavaju u identifikaciji kliničkih izolata i podjeli streptokoka u grupe. Tijekom osamdesetih godina prošlog stoljeća započela je i genska analiza streptokoka, pa se danas medicinski značajni streptokoki klasificiraju na temelju svih četiriju načela. Na ovaj je način rod *Streptococcus* podijeljen u 6 grupa, od kojih je prva grupa nazvana piogena grupa, a ostale su dobile imena prema svojim tipičnim predstavnicima, među kojima je i grupa *Streptococcus bovis*, u koju spadaju dvije vrste streptokoka: *Streptococcus equinus* i *Streptococcus bovis*. *Streptococcus equinus* je predominantni streptokok nađen u alimentarnom traktu konja, a rijetko može izazvati bakteriemiju i endokarditis u ljudi, dok *Streptococcus bovis* češće izaziva infekcije u ljudi.[4,6]

Dokazano je da *Streptococcus bovis* kolonizira sluznicu kolona u 2,5–15% zdravih ispitanika.[7] Neka ispitivanja upućuju na statistički značajniju prisutnost bakterije *Streptococcus bovis* u debelom crijevu bolesnika s endoskopski dokazanim kolorektalnim karcinomima, iako ovu tvrdnju ne podupiru sva istraživanja.[8–10] U jednom je ispitivanju nađeno da je ukupno 36% proliferativnih lezija kolona (15% karcinoma i 21% adenoma) povezano s prisutnosti ove bakterije u debelom crijevu bolesnika.[11]

Bakterija može prodrijeti u cirkulaciju kroz epitelne, orofaringalne, kožne, respiratorne, gastrointestinalne ili urogenitalne lezije. Pretpostavlja se da su najčešća ulazna mjesta ulceracije na neoplastičkim promjenama u debelom crijevu, iako to ne objašnjava bolesti izazvane ovom bakterijom u bolesnika s neulceriranim polipima kolona.[12]

Streptococcus bovis najčešće izaziva subakutni bakterijski endokarditis.[13–17] Znatno rjeđe izaziva spondilodiscitise, empijeme ili apscese različitih lokalizacija.[18–22] Vrlo se rijetko javljaju gnojni meningitisi izazvani ovim streptokokom,[23,24] a u pravilu se sve ove infekcije razvijaju u imunokompromitiranih osoba. Gnojni meningitisi izazvani bakterijom *Streptococcus bovis* u prethodno zdravih osoba izrazito su rijetke bolesti.[25]

U hrvatskoj literaturi do sada nema opisa sistemskih infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus bovis*. Ovaj prikaz bakteriemije u sedamdesetpetogodišnjeg muškarca te gnojnog meningitisa u mlađe, prethodno zdrave osobe, ima namjeru upozoriti na potrebu dodatne endoskopske obrade svakog bolesnika u kojeg se ustanovi sistemska infekcija bakterijom *Streptococcus bovis*, a sve zbog njezine povezanosti s kolorektalnim neoplazmama.

LITERATURA

1. *McCoy WC, Mason JM.* Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid: report of a case. J Med Assoc Stat Alab 1951;21:162–6.
2. *Keusch GT.* Opportunistic infections in colon cancer. Am J Clin 1974; 27:1481–5.
3. *Roses DF, Richman H, Localio SA.* Bacterial endocarditis associated with colorectal carcinoma. Ann Surg 1974;179:190–1.
4. *Koneman EW, Allen SD, Janda WM i sur.* The Gram-Positive Cocci, Part II: Streptococci, Enterococci, and the »Streptococcus-like« bacteria. U: Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5. izd. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1997, str. 577–651.
5. *Reisner BS, Woods GL, Thomson Jr RB i sur.* Specimen process 4. U: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, ur. Manual of Clinical Microbiology. 7. izd. Washington: American Society of Microbiology; 1999, str. 64–104.
6. *Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D.* Streptococcus. U: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, ur. Manual of Clinical Microbiology. 7. izd. Washington: American Society of Microbiology; 1999, str. 283–96.
7. *Burns CA, McCaughey R, Lauter CB.* The association of Streptococcus bovis fecal carriage and colon neoplasia: possible relationship withy polyps and their premalignant potential. Am J Gastroenterol 1985; 80:42–6.
8. *Klein RS, Recco RA, Catalano MT i sur.* Association of Streptococcus bovis with carcinoma of the colon. N Engl J Med 1977;297:800–2.
9. *Potter MA, Cunliffe NA, Smith M i sur.* A prospective controlled study of the association of Streptococcus bovis with colorectal carcinoma. J Clin Pathol 1998;51:473–4.
10. *Arzanauskiene R, Zabiela P, Sakalnikiene M.* Streptococcus bovis endocarditis – predictor of colonic carcinoma. Medicina (Kaunas) 2003; 39:174–6.
11. *Devis A, Dony A, De Boelpaepe F i sur.* Streptococcus bovis septicemia and colonic cancer. Acta Chir Belg 1989;89:58–60.
12. *Waisberg J, Matheus CO, Pimenta J.* Infectious endocarditis from Streptococcus bovis associated with colonic carcinoma: case report and literature review. Arq Gastroenterol 2002;39:177–80.

13. *Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J i sur*. Infective endocarditis due to Streptococcus bovis in series of nonadict patients: clinical and morphological characteristics of 20 cases and review of the literature. Can J Cardiol 2003;19:1139–45.
14. *Carfagna P, Bianco G, Tarasi A. i sur.* Streptococcus bovis endocarditis. Clinical and microbiological observations and review of the literature. Recenti Prog Med 1998;89:552–8.
15. *Ma HM, Shyu KG, Hwang JJ i sur.* Streptococcus bovis endocarditis associated with colonic adenocarcinoma: report of a case. J Formos Med Assoc 1992;91:814–7.
16. *Noti C, Frossard E, Klaiber C.* Endocarditis or bacteremia caused by Streptococcus bovis and colorectal neoplasms. Schweiz Med Wochenschr 1988;118:991–1000.
17. *Satz N, Bertshinger P, Ott A, Knoblauch M.* Streptococcus bovis bacteremia and colonic diseases. Dtsch Wochenschr 1988;113:889–91.
18. *Osada T, Nagawa H, Masaki T.* Thoracic empyema associated with recurrent colon cancer: report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2001;44:291–4.
19. *Genta PR, Carneiro L, Genta EN.* Streptococcus bovis bacteremia: unusual complications. South Med J 1998;91:1167–8.
20. *Goumas PD, Naxakis SS, Rentzis GA i sur*. Lateral neck abscess caused by Streptococcus bovis in a patient with undiagnosed colon cancer. J Laryngol Otol 1997;111:666–8.
21. *Grant R, Shang WY, Whithead TR.* Isolated septic arthritis due to Streptococcus bovis. Clin Infect Dis 1997;24:1021.
22. *Emiliani VJ, Chodos JE, Comer GM* i sur. Streptococcus bovis brain abscess associated with an occult colonic vollous adenoma. Am J Gastroenterol 1990;85:78–80.
23. *Carnero-Fernandez M, Morano-Amado LE, Moreno-Carretero MJ i sur*. Streptococcus bovis meningitis. An infrequent cause of bacterial meningitis in the adult patient. Rev Neurol 2002;34:840–2.
24. *Ben-Ami A, Gandelman G, Ergaz D, Ahtoeger Z.* Meningitis due to Streptococcus bovis type II. Harefuah 1999;136:105–8.
25. *Vilarrasa N, Prats A, Pujol M i sur*. Streptococcus bovis meningitis in a healthy adult patient. Scand J Infect Dis 2002;34:61–2.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2006. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2006. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 115. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2007. godine.

Upitnici za predlaganja odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

BILATERALNA REKONSTRUKCIJA DOJKE PETELJKASTIM MIOKUTANIM REŽNJEM MIŠIĆA LATISIMUSA DORZI NAKON NEUSPJEŠNE PRIMARNE OBOSTRANE REKONSTRUKCIJE DOJKE S OČUVANJEM KOŽE UZ IZRAŽENU KAPSULARNU KONTRAKCIJU

SECONDARY BREAST BILATERAL RECONSTRUCTION WITH MYOCUTANEOUS PEDICLED LATISSIMUS DORSI FLAP AFTER PRIMARY BILATERAL SKIN SPARING MASTECTOMY RECONSTRUCTION WITH CONSECUTIVE SEVERE CAPSULAR CONTRACTION

DAVOR MIJATOVIĆ, KREŠIMIR BULIĆ, JOSIP UNUŠIĆ*

Deskriptori: Rekonstrukcija dojke – metode; Subkutana mastektomija – neželjeni učinci; Postoperativne komplikacije – etiologija; Duktalni karcinom dojke – kirurgija; Tumori dojke – kirurgija; Kirurški režnjevi; Neuspjeh liječenja; Reoperacija

Sažetak. Prikazali smo slučaj pacijentice u koje je zbog obostranog karcinoma dojke izvršena primarna obostrana rekonstrukcija, tehnikom mastektomije s očuvanjem kožnog pokrivača dojke i silikonskim implantatima. Kirurški zahvat učinjen je u bolnici jedne susjedne države. Godinu dana nakon zahvata kod pacijentice je došlo do stvaranja obostrane kapsularne kontrakcije. Kontinuirane boli i loš estetski izgled bili su indikacija za ponovnu obostranu rekonstrukciju dojki. Zbog velike pupčane kile i postoperacijskog ožiljka nakon donje medijalne laparotomije nije bilo moguće iskoristiti režnjeve s trbušne stijenke u postupku rekonstrukcije. Kod pacijentice smo učinili obostranu rekonstrukciju peteljkastim miokutanim režnjem mišića latisimusa dorzi i silikonskim implantatima. Kirurško je liječenje izvršeno u dvije faze s dobrim postoperacijskim rezultatom.

Descriptors: Mammaplasty – methods; Mastectomy, subcutaneous – adverse effects; Carcinoma, ductal, breast – surgery; Breast neoplasms – surgery; Surgical flaps; Postoperative complications – etiology; Treatment failure; Reoperation

Summary. We present a patient who was operated due to bilateral breast carcinoma with immediate bilateral breast reconstruction with silicone implants after skin sparing mastectomy in a neighbouring country to Croatia. One year following the operation a severe bilateral capsular contracture was manifested. Due to a large umbilical hernia and lower laparotomy scar it was not possible to reconstruct the breasts with any abdominal free or pedicled flap. We performed bilateral secondary breast reconstruction with latissimus dorsi myocutaneous flap and silicone implants in two stages with good postoperative result.

Liječ Vjesn 2006;128:210–213

Neuspjeh rekonstrukcije dojke velik je problem za pacijenta, ali i za kirurga. Najčešće, loš rezultat posljedica je lošeg prijeoperacijskog planiranja, nedovoljnog poznavanja kirurške tehnike ili neočekivane komplikacije.[1–3] Rekonstrukcija dojke može se učiniti kao primarni zahvat, dakle neposredno nakon odstranjenja tumora i žljezdanog tkiva ili kao sekundarni zahvat koji slijedi u određenom razdoblju nakon odstranjenja tumora, odnosno dojke.[1–3] Dokazano je da se najbolji rezultati postižu kod primarne rekonstrukcije dojke.[1–3] U današnje vrijeme na raspolaganju su mnoge kirurške tehnike rekonstrukcije dojke. Najjednostavnija tehnika jest rekonstrukcija dojke nakon mastektomije uz očuvanje kožnog pokrivača dojke i uz upotrebu silikonskih implantata.[1–3]

Mastektomija s očuvanjem kožnog pokrivača (Skin sparing mastectomy)(supkutana mastektomija)

Nakon odstranjenja žljezdanog tkiva dojke i odizanja velikoga pektoralnog mišića, silikonski implantat odgovarajućih dimenzija postavlja se ispod kože dojke i velikoga pektoralnog mišića. Taj je zahvat pogodan za rekonstrukciju kod žena s manjim dojkama ili kod onih koje ne žele složeniji i rizičniji zahvat rekonstrukcije dojke mikrovaskularnim režnjevima.[1–3,5] Jednostavnost postupka ne isključuje komplikacije kirurškog zahvata. Hematom i serom su najčešće komplikacije, a među najteže spadaju infekcija, nekroza šavne linije s protruzijom implantata i kapsularna kontrakcija.[1–3]

Kapsularna kontrakcija u većini slučajeva nastaje kao posljedica tehničke pogreške. Premalen prostor za implantat ili njegovo postavljanje ispod kože a bez pokrova velikoga

* **Zavod za plastičnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju KBC-a Zagreb** (dr. sc. Davor Mijatović, dr. med.; mr. sc. Krešimir Bulić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Unušić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Mijatović, Zavod za plastičnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: plasurg@kbc-zagreb.hr

Primljeno 8. lipnja 2006., prihvaćeno 7. srpnja 2006.

pektoralnog mišića obavezno dovodi do ove neugodne komplikacije.[1–3]

Katkada veliki pektoralni mišić nije dovoljno velik da pokrije silikonski implantat u cijelosti pa usprkos pravilnom izvođenju kirurškog zahvata može doći do stvaranja kapsularne kontrakcije.[1–3] Ako pacijentica ne želi rekonstruktivni zahvat mikrovaskularnim režnjevima ili nekim od vezanih abdominalnih režnjeva (peteljkasti TRAM, VRAM), tada je najsigurnije rješenje rekonstrukcija dojke peteljkastim režnjem mišića latisimusa dorzi, nakon izvršene mastektomije s očuvanjem kožnog pokrivača. Najčešće, taj zahvat uključuje i upotrebu silikonskog implantata kako bi se postigao dobar volumen dojke i dobar profil, iako je moguće rekonstrukciju dojke na taj način učiniti bez implantata, ali samo u slučaju kada žena ima izrazito malene dojke ili ne želi silikonski implantat.[1–3]

Prikaz slučaja

Pacijentica u dobi od 42 godine pregledana je u ambulanti za plastičnu kirurgiju Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb. Krajem 2003. godine pacijentica je operirana zbog obostranoga duktalnog invazivnog karcinoma u bolničkoj ustanovi jedne susjedne države. Nakon operacijskog liječenja, provedena je standardna kemoterapija i zračenje. Odmah nakon kirurškog zahvata – obostrane mastektomije uz očuvanje kožnog pokrivača i sa slikonskim implantatima (volumena 225 mililitara, svaki pojedinačno) pacijentica se svojemu tadašnjem operateru potužila na dva problema. Prvo, da su joj dojke nakon zahvata čak tri puta manje te da osjeća jaku napetost u dojkama. Operater nije predložio reviziju kirurškog zahvata. Nakon kemoterapije i zračenja pacijentica se s izraženim znakovima kapsularne kontrakcije i bolima u dojkama javila na pregled u našu Kliniku (slika 1. i 2).

Osnovni cilj liječenja bio je postizanje primjerenog volumena dojki i odstranjenje kapsule. Najbolji rezultat postigao bi se upotrebom slobodnog mikrovaskularnog režnja s trbušne stijenke (TRAM, split DIEP, SIEA) ili miokutanim gracilis režnjem.[4–7] Ti režnjevi osiguravaju dovoljno kože i potkožnoga masnog tkiva za restituciju volumena dojke, a prethodno zračenje torakalne stijenke ne ugrožava status recipijentnih krvnih žila (arterije i vene mamarije interne) za mikrovaskularni slobodni režanj.[4–7]



Slika 1. *Stanje nakon neuspjele rekonstrukcije mastektomijom uz očuvanje kožnog pokrivača i ugradnju silikonskog implantata. Vidljiva je kapsularna kontrakcija i loš estetski rezultat*

Figure 1. *Condition after unsuccessful mastectomy reconstruction with preserved skin and silicone implant. Capsular contraction and poor esthetic result are seen*



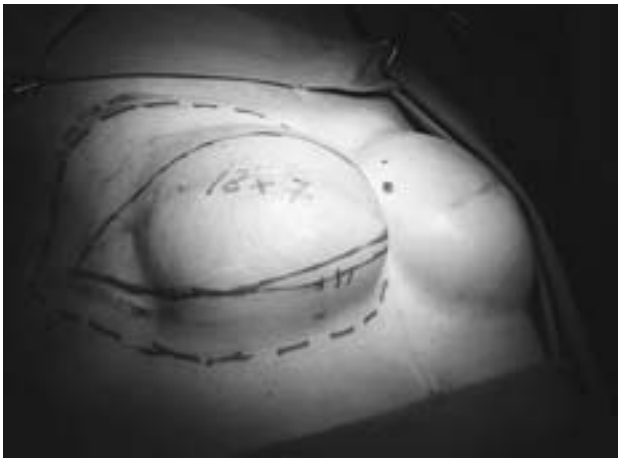
Slika 2. *Stanje nakon neuspjele rekonstrukcije mastektomijom uz očuvanje kožnog pokrivača i ugradnju silikonskog implantata. Vidljiva je kapsularna kontrakcija i loš estetski rezultat*

Figure 2. *Condition after unsuccessful mastectomy reconstruction with preserved skin and silicone implant. Capsular contraction and poor esthetic result are seen*

Nažalost, postojanje velike umbilikalne hernije i postoperacijski ožiljak nakon donje medijalne laparotomije, kao i nesklonost pacijentice složenomu mikrokirurškom zahvatu odredili su našu odluku za rekonstrukciju dojke peteljkastim miokutanim režnjem mišića latisimusa dorzi uz upotrebu silikonskih implantata. Rekonstruktivni zahvat učinjen je u dvije faze. Prvo je rekonstruirana desna dojka, a nakon četiri mjeseca i lijeva.

Operacijska tehnika

Kako bismo odstranili kapsulu, u cijelosti je ekscidirana koža iznad silikonskog implantata. Na taj način odstranjen je i ružan invertirani ožiljak na lateralnoj strani prsnog koša koji je sezao do prednje aksilarne linije. Ostatni dio kapsule je ekstirpiran, osim dijela na rebrenom luku. Subminiranjem, u pektoralnoj regiji učinjen je dovoljan prostor za mišićni dio režnja i novi silikonski implantat od 395 mililitara. Veličina kožnog otoka iznad mišića latisimusa dorzi od 18×7 cm u cijelosti je bila dostatna za rekonstrukciju ekscidiranoga kožnog pokrova (slika 3). Mišić je mobiliziran na



Slika 3. *Intraoperacijsko planiranje ekscizije kože i stvaranja prostora mišićem latisimusom dorzi i silikonskim implantatom*

Figure 3. *Intraoperative planning of skin excision and creating space with latissimus dorsi muscle and silicone implant*



Slika 4. *Rezultat nakon desnostrane rekonstrukcije dojke miokutanim peteljkastim režnjem i silikonskim implantatom od 395 ml*
Figure 4. *Result after right breast reconstruction with myocutaneous pedicled flap and 395 ml silicone implant*



Slika 5. *Rezultat nakon desnostrane rekonstrukcije dojke miokutanim peteljkastim režnjem i silikonskim implantatom od 395 ml*
Figure 5. *Result after right breast reconstruction with myocutaneous pedicled flap and 395 ml silicone implant*



Slika 6. *Stanje nakon obostrane rekonstrukcije dojke peteljkastim miokutanim režnjem mišića latisimusa dorzi. Postignut je adekvatan volumen dojki i dobar estetski rezultat*
Figure 6. *Condition after bilateral breast reconstruction with pedicled myocutaneous latissimus dorsi flap. Adequate breast volume and good esthetic result were achieved*



Slika 7. *Stanje nakon obostrane rekonstrukcije dojke peteljkastim miokutanim režnjem mišića latisimusa dorzi. Postignut je adekvatan volumen dojki i dobar estetski rezultat*
Figure 7. *Condition after bilateral breast reconstruction with pedicled myocutaneous latissimus dorsi flap. Adequate breast volume and good esthetic result were achieved*

vaskularnoj peteljci arterije i vene torakodorzalis i kroz potkožni tunel na lateralnoj strani prsnog koša doveden na prednju stranu. Uslijedilo je postavljanje mišića ispod okolne subminirane kože u pektoralnoj regiji. Silikonski implantat stavljen je pod mišić. Defekt na leđima, nakon odizanja miokutanog režnja mišića latisimusa dorzi zatvoren je bez napetosti intradermalnim resorptivnim šavom.

Rani postoperacijski tijek protekao je uredno, bez potrebe za nadoknadom krvi. Drenovi su odstranjeni 48 sati nakon operacije. Pacijentica je šesti postoperacijski dan otpuštena na kućno liječenje (slika 4. i 5).

Lijeva dojka je rekonstruirana nakon 4 mjeseca istom tehnikom. Pacijentica je vrlo zadovoljna rezultatom rekonstrukcije (slika 6. i 7).

Rasprava

Slučaj pacijentice prikazane u ovom radu praktični je primjer pogrešnog izbora operacijske tehnike u prvom kirurškom zahvatu, neadekvatne pripreme i nedovoljnog poznavanja tehnika u rekonstrukciji dojke. Nadalje, ovo je i primjer pravilnog odabira vrste zahvata u liječenju teške kapsularne kontrakcije i operacijske tehnike za ponovnu rekonstrukciju dojke.[1–3]

U prvoj operaciji, rekonstrukciji dojke mastektomijom s očuvanjem kožnog pokrivača i silikonskim implantatima učinjeno je nekoliko pogrešaka. Odabran je pogrešan kirurški zahvat za rekonstrukciju velikih dojki. S obzirom na postojanje velike umbilikalne hernije i ožiljka na trbušnoj stijenci nakon donje medijalne laparotomije, bilo je nemoguće dojku rekonstruirati nekim od režnjeva s trbušne stijenke. U takvom slučaju dojku je trebalo rekonstruirati slobodnim miokutanim režnjem mišića gracilisa ili peteljkastim režnjem mišića latisimusa dorzi sa silikonskim implantatom većim od 350 ml. Sljedeće, kada se operater odlučio za rekonstrukciju mastektomjom uz očuvanje kožnog pokrivača i silikonskim implantatom, izabran je premalen implantat. Veći implantat anatomskog oblika diktirao bi manju intraoperacijsku eksciziju kože, što bi osiguralo prikladniji volumen rekonstruirane dojke, ali s upitnim estetskim rezultatom. Preopsežna intraoperacijska ekscizija kože dojke s posljedičnom napetosti iznad silikonskog implantata dovela

je do stvaranja izražene kapsularne kontrakcije i neadekvatnog estetskog rezultata.[2,3]

Rekonstruktivna kirurgija dojke jedno je od najtežih područja u plastično-rekonstruktivnoj kirurgiji. Poznavanje svih operacijskih tehnika u kirurgiji dojke, kirurgiji režnjeva, dobro prijeoperacijsko planiranje i kvalitetna tehnika nezaobilazni su čimbenici dobrog rezultata u rekonstrukciji dojke.[5–7]

LITERATURA

1. *Kroll SS, Freeman P*. Stirving for excellence in breast reconstruction. The salvage of poor results. Ann Plast Surg 1989;22:58–64.
2. *Salmon RJ, Razaboni R, Soussaline M*. The use of latissimus dorsi musculocutaneous flap following recurrence of cancer in irradiated breasts. Br J Plast Surg 1988;41:41–4.
3. *Pendergast WJ, Bostwick III J, Jurkiewitz MJ*. The subcutaneous mastectomy cripple; Surgical rehabilitation with latissimus dorsi flap. Plast Reconstr Surg 1980;66:554–9.
4. *Ninković M, Schwabegger AH, Anderl H*. Internal mammary vessels as a recipient site. Clin Plast Surg 1998;25:213–21.
5. *Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK*. Presentation, treatment and outcome after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction.
6. *Arnold PG, Pairolero PC*. Surgical management of the radiated chest wall. Plast Reconstr Surg 1986;77:605–12.
7. *Kroll SS, Netscher DT*. Complications of TRAM flap breast reconstruction in obese patients. Plast Reconstr Surg 1989;84:886–92.

HERNIJA LUMBALNOG DISKA. REPOZICIJSKI UČINAK ROTACIJSKE MANIPULACIJE: PRIKAZ BOLESNIKA

LUMBAR DISC HERNIATION. REPOSITION EFFECT OF ROTATIONAL MANIPULATION: A CASE REPORT

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Hernija intervertebralnog diska – dijagnostika, liječenje; Lumbalna kralježnica; Ortopedska manipulacija – metode

Sažetak. U 38-godišnjeg bolesnika s akutnim radikularnim sindromom dijagnosticirana je, magnetskom rezonancijom (MR), velika dorzomedijalna hernija diska u segmentu L4/L5. Primjenom uobičajene konzervativne terapije, tijekom 3,5 mjeseca konzervativnog liječenja, nije postignuto kliničko poboljšanje. Na novom MR-u učinjenom nakon završene fizikalne terapije (bolesnik je liječen 30 dana u toplicama), tj. 40 dana nakon prvog MR-a ili 3,5 mjeseca nakon nastupa simptoma, nisu uočeni znakovi prirodne regresije hernije, tj. promjene u veličini hernije. Nakon neuspjela konzervativnog liječenja, neurokirurg je preporučio operaciju koju je bolesnik odgodio na određeno vrijeme. U međuvremenu podvrgao se manipulativnom tretmanu. Tijekom manipulativnog tretmana dolazi do bitnog subjektivnog i kliničkog poboljšanja. U segmentu s hernijom izvedene su ukupno četiri rotacijske manipulacije u intervalima od deset dana. Na novom MR-u učinjenom nakon četvrte manipulacije tj. 40 dana nakon drugog MR-a, nađena je gotovo potpuna regresija hernije, što je bilo u skladu s kliničkim rezultatom. Može se zaključiti da je rotacijskom manipulacijom postignut repozicijski učinak. Bolesnik prikazan u ovome radu potkrjepljuje stajalište više autora o učinkovitosti rotacijske manipulacije u bolesnika s hernijom lumbalnog diska.

Descriptors: Intervertebral disk displacement – diagnosis, therapy; Lumbal vertebrae; Manipulation, orthopedic – methods

Summary. In a 38-year old patient affected by acute radicular syndrome magnetic resonance imaging (MRI), diagnosed a large dorso-medial herniation at L4/L5 segment. Upon application of the usual conservative therapy, during 3.5 months of conservative treatment, no clinical improvement was achieved. On the new MRI, made after the completion of physical therapy (the patient was treated for 30 days in a thermal resort), i.e. 40 days subsequent to the first MRI or 3.5 months after the onset of symptoms, no signs of natural regression of the herniation, i.e. changes in the size of herniation, were noted. After unsuccessful conservative treatment, neurosurgeon recommended a surgical procedure which was postponed by the patient for a definite period of time. In the meantime, the patient underwent a manipulative treatment. In the course of the manipulative treatment, a significant subjective and clinical improvement was reached. In the segment affected by the herniation, four rotational manipulations all together were carried out at the intervals of ten days. On the new MRI made upon the fourth manipulation, i.e. 40 days subsequent to the second MRI, an almost complete regression of the herniation

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

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10 000 Zagreb

Primljeno 11. listopada 2004., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

was found which corresponded to the clinical outcome. A conclusion can be drawn that, by rotational manipulation, a reposition effect has been achieved. The patient described in these papers does corroborate the viewpoint of several authors on effectiveness of rotational manipulation in patients suffering from lumbar disc herniation.

Liječ Vjesn 2006;128:213–216

Brojne kliničke i radiološke studije upućuju na visok postotak prirodne regresije hernije lumbalnog diska (HLD) u bolesnika liječenih konzervativnom terapijom.[1–8] Mehanizmi prirodne regresije hernije su: 1. dehidratacija i smežuravanje hernije,[8,9] 2. destrukcija, fragmentacija i resorpcija hernije (inflamatorni citokini → proteolitički enzimi → imunosna reakcija → makrofagna fagocitoza)[10,11] i 3. retrakcija hernije tenzijom stražnjeg uzdužnog ligamenta.[1,10,12–14] U bolesnika u kojih ne dolazi do dostatnoga kliničkog poboljšanja u periodu od 6 do 12 tjedana nakon nastupa bolesti,[2,4,7,8] prema terapijskom postupniku indicirana je operacija.[15,16] Iako se velik broj bolesnika liječi i manipulativnom terapijom (MT),[13,14,17–25] u objavljenim radiološkim studijama nema podataka o primjeni i eventualnom utjecaju MT-a na položaj i veličinu hernije. Naime, tijekom 20-godišnje prakse u manualnoj medicini uočili smo da se rotacijskom manipulacijom (RM), koju smo primjenjivali u svrhu poboljšanja funkcije u segmentu s hernijom i/ili susjednim segmentima (segmentna disfunkcija indikacija je za MT),[13,26] u visokom postotku slučajeva postiže regresija kliničkih simptoma, što se može objasniti manjim ili većim repozicijskim učinkom. RM-om, tj. promptnim razdvajanjem zglobnih faseta[26] postiže se distrakcijski učinak u segmentu s hernijom koji potiče mehanizme retrakcije hernije (promptna distrakcija intervertebralnog (iv.) prostora → smanjenje intradiskalnog tlaka → usklađenje odnosa u neuralnim otvorima → nateg stražnje uzdužne sveze → retrakcija diska → regresija kliničkih simptoma).[13,14] Iako je MT učinkovita metoda liječenja u bolesnika s HLD-om, RM-om se postiže značajno kliničko poboljšanje u 50–90% bolesnika[13,14,21,22,25] i ima prednosti u odnosu na standardnu terapiju s obzirom na mehanizam djelovanja, u terapijskim postupnicima MT neopravdano zauzima marginalno mjesto. Istaknuli bismo da je MT kontraindicirana u akutnoj fazi bolesti te u bolesnika s apsolutnim indikacijama za operaciju.[12–15,26] Opće kontraindikacije za primjenu MT-a u lumbalnoj regiji su: tumori, metastaze, akutne reumatske bolesti, akutne ozljede i infekcije kralježnice, antikoagulantna terapija, teška osteoporoza, kongenitalne sinostoze i ankiloza iv. zgloba.[26,27] Nakon smirenja akutne faze bolesti, primjena MT-a opravdana je u bolesnika s HLD-om u kojih perzistiraju simptomi kompresivne radikulopatije i/ili pseudoradikularni simptomi uzrokovani disfunkcijom u segmentu s hernijom i/ili susjednim segmentima.[13,26] Sindrom kaude ekvine rijetka je komplikacija MT-a u lumbalnoj regiji.[13,14,27,28] U ovome radu prikazan je bolesnik s HLD-om u kojeg je repozicijski učinak RM-a dokazan na kontrolnom MR-u. Nažalost, zbog skupoće MR-pretrage nismo mogli poduzeti prospektivno MR-istraživanje u kojem bismo pratili utjecaj RM-a na HLD u većeg broja ispitanika.

Prikaz bolesnika

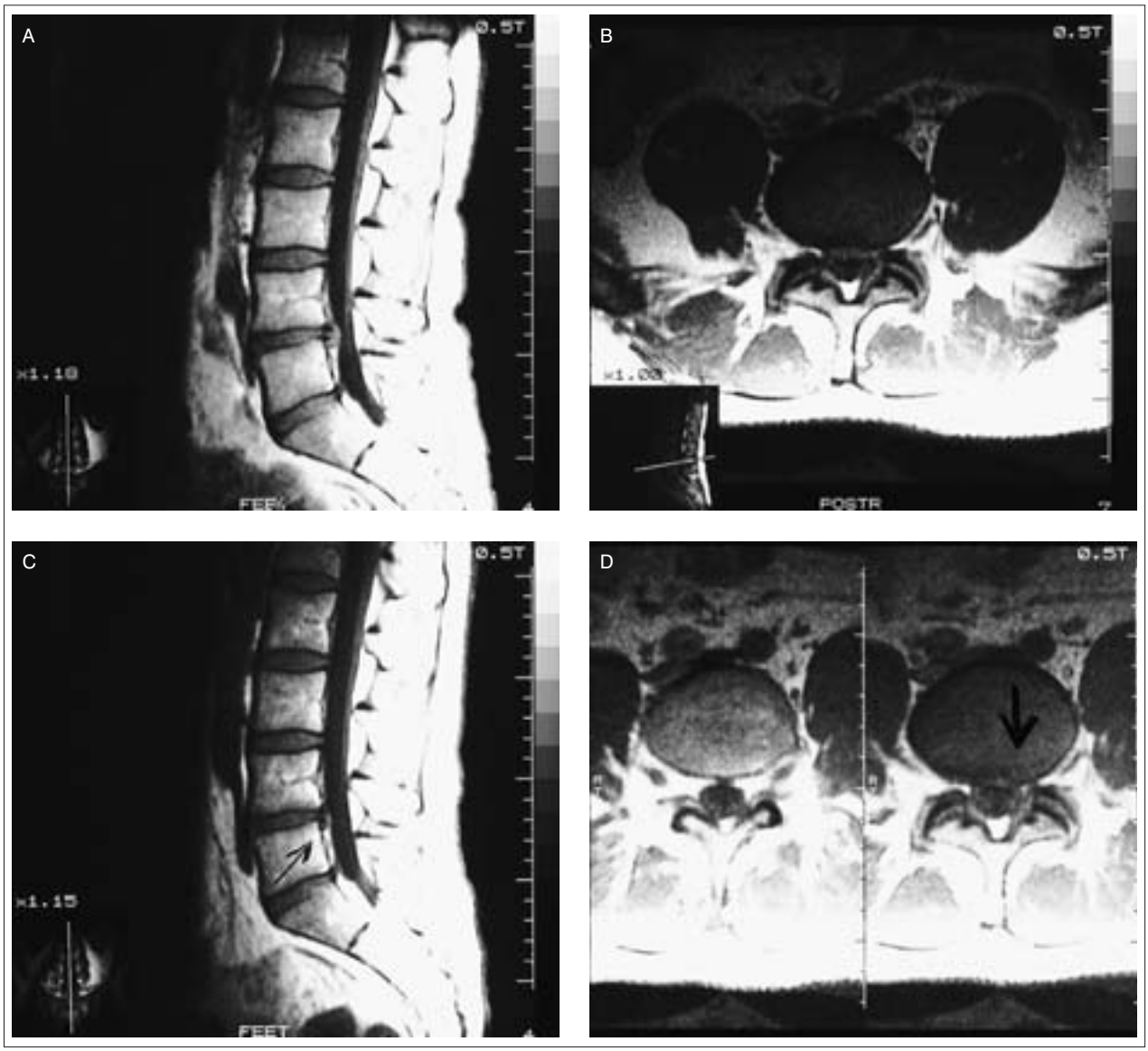
38-godišnji informatičar s bolima u križima i duž desne noge javio se u našu ordinaciju radi MT-a. Saznajemo da su boli nastale unatrag dva tjedna nakon dizanja tereta. Iako je prethodno liječen mirovanjem, krioterapijom i analgeticima, nije došlo do smanjenja boli. Klinički nalaz upućivao je na kompresivnu radikulopatiju: antalgično držanje, jako ograničena pokretljivost lumbalne kralježnice, pozitivan Lasègueov znak desno na 45° i lijevo na 70°, smanjen površinski osjet u dermatomima L5 i S1, snižen Ahilov refleks i otežan hod na desnoj peti. Budući da MT ima i određene kontraindikacije, bolesniku smo preporučili MR lumbalne kralježnice. Stjecajem okolnosti bolesnik se javio ponovno u našu ordinaciju tek nakon tri mjeseca. Na MR-u učinjenom 50 dana nakon prvog pregleda nađena je velika dorzo-medijalna hernija diska u segmentu L4/L5 s kompresijom duralne vreće, djelomičnom obliteracijom lateralnih recesusa i kompresijom korjenova L5. Iako je bolesnik prije drugog dolaska u našu ordinaciju liječen 30 dana fizikalnom terapijom u toplicama, nije došlo do kliničkog poboljšanja. Na drugom MR-u učinjenom nakon završenog fizikalnog liječenja, tj. 40 dana nakon prvog MR-a ili 3,5 mjeseca nakon nastupa bolesti, nisu uočene promjene u veličini hernije. Budući da bolesnik nije bio motiviran za neurokirurško liječenje, preporučili smo MT. Tijekom tretmana dolazi do bitnog subjektivnog i kliničkog poboljšanja. Nakon četiri RM-a u intervalima od deset dana boli su gotovo potpuno nestale, korigirana je antalgična skolioza, poboljšala se motorička snaga stopala, Lasègueov znak bio je pozitivan desno tek na 80°, bitno se poboljšala pokretljivost lumbalne kralježnice. Zaostala je lagana bol u desnoj nozi i povremeno trnjenje u stopalu. Na novom MR-u učinjenom nakon četvrte manipulacije, tj. 40 dana nakon drugog MR-a, nađena je gotovo potpuna regresija/repozicija hernije, što je bilo u skladu s kliničkim rezultatom (tablica 1, slika 1).

Rasprava

Prema recentnoj metaanalizi rezultata MT-a u bolesnika s križoboljom, MT pokazuje slične rezultate kao i standardna terapija.[29] Takav je zaključak u diskrepanciji s našim iskustvima. Naime, prednost MT-a u bolesnika s HLD-om možemo potkrijepiti činjenicom da se RM-om postiže značajna

Tablica – Table 1. *MR-kronologija i nalaz / MRI chronology and findings*

MR-kronologija/MRI chronology	MR-nalaz/MRI findings
prvi MR: 65 dana nakon nastupa simptoma first MRI: 65 days after the onset of symptoms	velika dorzo-medijalna hernija u segmentu L4/L5 a large dorso-medial herniation at L4/L5 segment
drugi MR: 40 dana nakon prvog MR-a tj.105 dana nakon nastupa simptoma; učinjen nakon fizikalne terapije second MRI: 40 days after the first MRI i.e.105 days after the onset of symptoms; it was done after the physical therapy;	bez promjene na MR-u no MRI changes
treći MR: 40 dana nakon drugog MR-a, tj.145 dana nakon nastupa simptoma; učinjen nakon manipulativne terapije third MRI: 40 days after the second MRI i.e.145 days after the onset of symptoms; it was done after the manipulative therapy;	gotovo potpuna regresija hernije; regresija hernije na MR-u bila je u skladu s kliničkim rezultatom an almost complete regression of herniation; regression of herniation on MRI corresponded with clinical outcome



Slika 1. *MR lumbalne kralježnice. A i B: velika dorzo-medijalna hernija u segmentu L4/L5; C i D: repozicijski učinak rotacijske manipulacije*
Figure 1. *Lumbar spine MRI. A&B: a large dorso-medial herniation at L4/L5 segment; C&D: reposition effect of rotational manipulation*

regresija kliničkih simptoma u visokom postotku bolesnika u kojih primjenom standardne terapije nije postignuto kliničko poboljšanje.[13,14] Prema prospektivnom istraživanju u koje je bilo uključeno 112 bolesnika s HLD-om u kojih su perzistirali simptomi kompresivne radikulopatije nakon uobičajene terapije, RM-om je postignut odličan rezultat u više od 60% bolesnika.[14] Procjena stvarnih učinaka standardne terapije[30] vrlo je složena budući da nema utvrđenih parametara koji bi olakšali znanstvena istraživanja.[31] Činjenica je da se regresija kliničkih simptoma i radiološka regresija hernije događa i u neliječenih bolesnika te u bolesnika liječenih samo mirovanjem i analgeticima.[2,3,7] Za razliku od MT-a koji djeluje izravno na pokretni segment, različiti oblici fizikalne terapije, kao i drugi oblici refleksne terapije (akupunktura, neuralna terapija) djeluju indirektnim putem, tj. preko živčanog sustava. [26,30] Refleksnim djelovanjem na cirkulaciju i metaboličke procese u pokretnom segmentu, fizikalni agensi vjerojatno potiču mehanizme prirodne regresije hernije, no nemaju izravnog utjecaja na položaj i veličinu hernije. Od standardnih metoda liječenja jedino trakcija i kineziterapija imaju izravan terapijski utjecaj na pokretni segment (mobilizacijski i/ili distrakcijski učinak).[12,30–32] Međutim, u bolesnika s HLD-om prednost dajemo MT-u zbog boljega distrakcijskog učinka. Refleksni otpor lumbalnih mišića tijekom trakcije[12,32] ili fleksijske distrakcije[23,26] često koči mehanizme retrakcije hernije, tj. širenje iv. prostora i nateg stražnje uzdužne sveze koja tiska disk u ležište.[12] Nasuprot tomu, RM-om se postiže promptna distrakcija iv. prostora[12–14,33,34] koja je često dostatna za manji ili veći repozicijski učinak.[13,14] Repozicijski učinak jednokratne manipulacije ovisi o razini, položaju i veličini hernije.[13,14] Prema Cyriaxu, distrakcija iv. prostora za samo 0,25 mm dostatna je za nateg stražnje uzdužne sveze i određeni repozicijski učinak.[12] Distrakcijski učinak RM-a dokazan je i radiološki.[35] Na MR-slikama učinjenim nakon RM-a izmjerene su signifikantno veće širine pukotina iv. zglobova u odnosu na širine izmjerene prije zahvata.[35] Poboljšanje Lasègueova znaka neposredno nakon manipulacije najčešće je u skladu s

postignutim repozicijskim učinkom.[13,14, 24,25] Subjektivno i kliničko poboljšanje nastaje postupno ovisno o stupnju postignute dekompresije živca i stupnju prethodnoga neurološkog deficita. Manipulacija se ponavlja u određenim vremenskim intervalima dok se ne postigne zadovoljavajuće subjektivno i kliničko poboljšanje.[13,14,26] U bolesnika u kojih ne dolazi do poboljšanja Lasègueova znaka nakon 3–5 manipulacija, mali su izgledi da će se nastavkom tretmana stanje bitno poboljšati.[13,14] Najčešće su to bolesnici s jako pozitivnim Lasègueovim znakom, ekstruzijom diska, kroničnom fiksiranom hernijom i nepovoljnim položajem hernije (paramedijalna hernija).[13,14] Prije izvedbe zahvata moraju biti zadovoljeni svi tehnički principi za manipulaciju.[13,14,26] Manipulacija se izvodi tek kad probni test ne provocira bol i bolesnik dobro podnosi položaj za zahvat. U pripremi bolesnika za zahvat rabe se lijekovi, različiti oblici refleksne terapije i mobilizacijske tehnike.[14,15,26,30,33] U bolesnika s izraženim degenerativnim promjenama treba korigirati snagu zahvata.[26] Iako je nerealno očekivati da se u bolesnika s prolapsom, u kojih je došlo do pucanja fibroznog prstena i prodiranja pulpoznog tkiva u spinalni kanal, RM-om vrati prolabirano tkivo u staro ležište, ipak se u više od 50% bolesnika postiže značajno kliničko poboljšanje.[13,14] Terapijski učinak rezultat je korekcije položajnih odnosa između prolabiranog tkiva i živčanog korijena.[12–14] Pogoršanje neurološkog deficita i sindrom kaude ekvine rijetke su komplikacije MT-a u lumbalnoj regiji.[27,28,36] Procjenjuje se da je rizik od nastanka sindroma kaude ekvine jedan slučaj na nekoliko milijuna manipulacija.[24,27,28] Osnovni su uzroci komplikacija neprepoznate kontraindikacije za MT, neadekvatan odabir tehnike i nestručna izvedba zahvata.[26,37,38] Zaključno, nakon smirenja akutne faze bolesti primjena MT-a opravdana je u bolesnika s HLD-om u kojih perzistiraju simptomi kompresivne radikulopatije i/ili pseudoradikularni simptomi uzrokovani disfunkcijom u segmentu s hernijom i/ili susjednim segmentima. S obzirom na terapijske mogućnosti RM-a na koje smo upozorili u ovome radu i potkrijepili prikazom našeg bolesnika, smatramo da bolesnike s relativnim indikacijama za operaciju treba operirati tek nakon neuspjeloga konzervativnog liječenja u koje je bila uključena i RM.

LITERATURA

1. *Teplic JG, Haskin ME*. Spontaneous regression of herniated nucleus pulposus. Am J Neuroradiol 1985;145:331–5.
2. *Saal JA, Saal JS*. Nonoperative treatment of herniated lumbar intervertebral disc with radiculopathy. Spine 1989;14(4):431–37.
3. *Weber H, Holme I, Amlie E*. The natural course of acute sciatica with nerve root symptoms in a double blind placebo controlled trial evaluating the effect of Piroxicam. Spine 1993;18:1433–8.
4. *Delauche-Cavallier MC, Budet C, Laredo JD i sur*. Lumbar disc herniation. Computed tomography scan changes after conservative treatment of nerve root compression. Spine 1992;17:927–33.
5. *Maigne JY, Rime b, Deligne B*. Computed tomography follow-up study of forty eight cases of nonoperatively treated lumbar intervertebral discal herniation. Spine 1992;17:1071–4.
6. *Bozzao A, Galucci M, Masciocchi C, Aprile I, Barile A, Passariello R*. Lumbar disc herniation: MR imaging assessment of natural history in patients treated without surgery. Radiology 1992;185:135–41.
7. *Takada E, Takahashi M*. Natural history of lumbar disc hernia with radicular leg pain: Spontaneous MRI changes of the herniated mass and correlation with clinical outcome. J Orthopaed Surg 2001;9(1):1–7.
8. *Saal JA, Saal JS, Herzog RJ*. The natural history of lumbar intervertebral disc extrusions treated nonoperatively. Spine 1990;15:683–6.
9. *Naylor A*. Intervertebral disc prolapse and degeneration. The biochemical and biophysical approach. Spine 1976;1:108–14.
10. *Benoist M*. The natural history of lumbar disc herniation and radiculopathy. Joint Bone Spine 2002;69:155–60.
11. *Doita M, Kanatami T, Harada T, Mizuno K*. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. Spine 1996;21: 235–41.
12. *Popovič J*. Bol u križima i ishijas. Zagreb: Mladinska knjiga; 1989, str. 42–44.
13. *Grgić V*. Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj. Zagreb: Naklada Fran; 2000, str. 235–276.
14. *Grgić V*. Rezultati manipulativne terapije u liječenju hernije lumbalnog diska. Fiz Med Rehab 1997;14(1–2):35–44.
15. *Kovač D, Negovetić L, Kudelić N, Kovač L*. Operacijsko liječenje hernije lumbalnog diska – postupnik liječenja. Peti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. Zagreb: 2003;45–54.
16. *Baldwin NG*. Lumbar disc disease: the natural history. Neurosurg Focus 2002;13(2):1–4.
17. *Bergmann TF, Jongeward BV*. Manipulative therapy in lower back pain with leg pain and neurologic deficit. J Manipul Physiol Ther 1998;21: 288–94.
18. *Hubka MJ, Taylor JAM, Schultz GD, Traina AD*. Lumbar intervertebral disc herniation: chiropractic management using flexion, extension and rotational manipulative therapy. Chiropractic Tech 1991;3:5–12.
19. *Morris CE*. Chiropractic rehabilitation of a patient with S1 radiculopathy associated with a large lumbar disk herniation. J Manipul Physiol Ther 1999;22:38–44.
20. *Kazemi M*. Adolescent lumbar disc herniation in a Tae Kwon Do martial artist: a case report. J Can Chiropr Assoc 1999;43(4):236–42.
21. *Quon JA, Cassidy JD, O'Connor SM, Kirkaldy-Willis WH*. Lumbar intervertebral disc herniation: treatment by rotational manipulation. J Manipul Physiol Ther 1989;12:220–7.
22. *Cassidy JD, Thiel HW, Kirkaldy-Willis WH*. Side posture manipulation for lumbar intervertebral disk herniation. JMPT 1993;16:96–103.
23. *Cox JM, Hazen LJ, Mungovan M*. Distraction manipulation reduction of an L5-S1 disk herniation. J Manipul Physiol Ther 1993;16(5):342–6.
24. *Janzen A, Nykoliation J*. Successful resolution of signs and symptoms from L4 radiculopathy with spinal manipulation: a case report. J Can Chiropr Assoc 2003;47(2):116–20.
25. *Stern PJ, Cote P, Cassidy JD*. A series of consecutive cases of low back pain with radiating leg pain treated by chiropractors. J Manipul Physiol Ther 1995;18:335–42.
26. *Lewit K*. Manuelle Medizin. 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1997, str. 443–451.
27. *Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T*. Manuelle Medizin: Therapie. 3. izd. Stuttgart – New York: Thieme, 1997, str. 224–229.
28. *Dvorak J, Loustalot D*. Frequency of complications of manipulation of the spine. A survey among the members of the Swiss medical Society of Manual Medicine. Eur Spine J 1993;3:136–9.
29. *Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG*. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. Ann Intern Med 2003;138(11):871–81.
30. *Dubravica M*. Postupnik konzervativnog liječenja bolesnika s hernijom lumbalnog diska – rehabilitacija. Peti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. Zagreb: 2003;26–32.
31. *Dubravica M*. Konzervativno liječenje degenerativnih bolesti lumbosakralne kralježnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. Zagreb: 2005;47–50.
32. *Pellecchia GL*. Lumbar traction: a review of the literature. J Orthop Sports Phys Ther 1994;20(5):262–7.
33. *Guadagnino MR*. Flexion-distraction manipulation of a patient with a proven disc herniation. J Neuromusculoskeletal System 1997;5(2):70–3.
34. *Kukin T, Keros P, Šitić T*. Ublaženje bolnih stanja ručnim zahvatima: Medicus 1999;8(1):69–77.
35. *Cramer GD, Tucker NR, Knudsen JT i sur*. Effects of side-posture positioning and side-posture adjusting on the lumbar zygapophysial joints as evaluated by magnetic resonance imaging: a before and after study with randomization. J Manipul Physiol Ther 2000;23(6):380–94.
36. *Haldeman S, Rubenstein SM*. Cauda equina syndrome in patients undergoing manipulation of the spine. Spine 1992;17(12):1469–73.
37. *Assendelft WJJ, Bouter LM, Knopschild PG*. Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature. J Fam Pract 1996;42:475–80.
38. *Caputo LA, Cusimano MD*. Atypical presentation of cauda equina syndrome. J Can Chiropr Assoc 2002;46(1):31–7.

ULOGA ENDOSKOPSKOG ULTRAZVUKA U BOLESTIMA PROBAVNOG SUSTAVA U ERI NAPREDNIH TEHNIKA KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE

THE ROLE OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND IN DIGESTIVE TRACT DISEASES IN ERA OF ADVANCED TECHNIQUES OF COMPUTED TOMOGRAPHY

IVICA GRGUREVIĆ, MARKO BANIĆ, † MLADEN BULJEVAC, ŽELJKO ČABRIJAN, DUŠKO KARDUM, MILAN KUJUNDŽIĆ, IVAN LEŠNJAKOVIĆ, MARIO TADIĆ, MARIJA UREK, BORIS BRKLJAČIĆ*

Deskriptori: Bolesti probavnog sustava – ultrasonografija, radiografija, patologija; Endosonografija; Kompjutorizirana tomografija

Sažetak. U zadnjih 20 g. endoskopski ultrazvuk (EUZ) nametnuo se kao vrlo pouzdana metoda u dijagnostici bolesti probavnog sustava. Ovom metodom moguće je s vrlo velikom preciznošću analizirati promjene u stijenci probavne cijevi, gušterači i bilijarnom sustavu. Također, postižu se izvrsni rezultati u procjeni lokoregionalne proširenosti (»staging«) malignih bolesti. Osnovna ograničenja za ovu metodu stvara njezina relativno nedovoljna zastupljenost i složenost izvođenja, zbog čega je potrebna ustrajna predanost endosonografičara treningu i znanstveno-stručnoj evaluaciji dobivenih rezultata. Komplikacije su rijetke te brojem ne prelaze komplikacije ostalih endoskopskih tehnika. Uvođenjem novih hardverskih rješenja i softverskih programa kompjutorizirana tomografija (CT) (što se primarno odnosi na »multislice« CT (MS-CT)) znatno se približila EUZ-u u dijagnostičkoj točnosti kod spomenutih indikacija, a inače ga nadmašuje u detekciji metastaza malignih tumora. Primjenom tehnika 3-D rekonstrukcije ova metoda počinje ulaziti i u sferu klasične endoskopije, što je vidljivo na primjerima virtualne gastroskopije i kolonoskopije. Pretraga je neinvazivna i stoga prihvatljiva bolesniku. Sve to čini ju vrlo popularnom i više zastupljenom od EUZ-a. Iako je očito da u dijagnostičkom smislu postoji trend približavanja endosonografije i kompjutorizirane tomografije, endosonografija ostaje u prednosti glede evaluacije promjena u stijenci probavne cijevi (uključivo početnih stadija karcinoma) te otkrivanju kamenaca u bilijarnom sustavu i malih tumora pankreasa. Nadalje, EUZ ostaje nezamjenjiv u terapijskim indikacijama. Iskustva s dijagnostičkim citopunkcijama, terapijskim punkcijama i drenažama cista i apscesa, neurolizom celijačnog pleksusa, kreiranjem digestivnih anastomoza potvrđuju mjesto ove metode u skupini minimalno invazivnih postupaka kojima se smanjuje potreba za kirurškom intervencijom, trauma bolesnika i troškovi liječenja.

Descriptors: Digestive system diseases – ultrasonography, radiography, pathology; Endosonography; Tomography, X-ray computed

Summary. During the last 20 years endoscopic ultrasound (EUS) has been established as a highly accurate method in the diagnosis of digestive tract diseases. This method enables analysis of the lesions within the bowel wall, pancreas, and biliary system with utmost precision. Good results have also been achieved in evaluation of regional lymphadenopathy in staging of malignant diseases. Principal limitations of this method originate from its low accesibility and technical complexity which requires well trained sinologist and scientific evaluation of results in order to achieve adequate level of skill. Complications occur rarely with numbers comparable to other endoscopic procedures. With new software and hardware device introduced, computerized tomography (CT) (this refers in the first place to multidetector row CT) has been tremendously upgraded approaching the EUS in diagnostic accuracy in mentioned indications, and overcoming it in detection of distant metastases. Implementation of 3D reconstruction techniques allowed CT to enter the area of classic endoscopy, as in the case of virtual gastroscopy and/or colonoscopy. CT is a noninvasive method, very acceptable to majority of patients, and therefore popular and more prevalent compared to EUS. Although comparable in diagnostic accuracy in majority of indications, endosonography retains advance in evaluation of lesions within GI tract wall (including the early stages of carcinoma), detection of small biliary stones and small pancreatic tumors. Moreover, EUS is indespensable in therapeutic indications. Experiences with fine needle aspiration, punctions and drainage of cysts and abscesses, celiac plexus neurolysis and creation of digestive anastomosis confirm its place and value among the minimally invasive procedures which minimize the need for surgical intervention, patients' trauma and treatment costs.

Liječ Vjesn 2006;128:217–224

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (Ivica Grgurević, dr. med.; doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; † doc. dr. sc. Mladen Buljevac, dr. med.; Željko Čabrijan, dr. med.; mr. sc. Duško Kardum, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.; Ivan Lešnjaković, dr. med.; Mario Tadić, dr. med; mr. sc. Marija Crnčević-Urek, dr. med.); **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Grgurević, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Dubrava«, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, e-mail: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

Primljeno 19. srpnja 2005., prihvaćeno 27. travnja 2006.



Slika 1. *Endosonografski prikaz karcinoma želuca: Tumor zahvaća muskularis propriju (T2)-četvrti (hipoehogeni) sloj stijenke*

Figure 1. *Endosonographic picture of gastric cancer: tumor invades mucularis propria-fourth (hypoechoeic) layer of gastric wall*



Slika 3. *Žučani polip. Vidi se da promjena izrasta iz sluznice, a da su muskularis mukoze i submukoza normalnog tijeka i debljine*

Figure 3. *Gastric polyp. Lesion growing from mucosa with normal appearence of underlying muscularis mucosae and submucosa*



Slika 2. *Karcinom želuca probija serozu i infiltrira jetru (T4). Lokoregionalna limfadenopatija*

Figure 2. *Gastric cancer penetrates serosa and infiltrates liver (T4). Regional lymphadenopathy*

Endoskopski ultrazvuk (EUZ) u gastroenterologiji (GE) počeo se primjenjivati početkom 80-ih godina 20. stoljeća najprije kao dijagnostička metoda.[1] Značajan proboj uslijedio je nakon što je izvedena i prva tankoiglena aspiracijska punkcija (TAP) 1992. g., što je osim povećanja dijagnostičke vrijednosti metode otvorilo vrata i intervencijskoj, tj. terapijskoj primjeni koja je uslijedila godinu-dvije dana kasnije.[1,2,7] Mogućnost primjene EUZ-a u jednom od ovih modaliteta ovisi o vrsti ultrazvučne sonde, odnosno načinu na koji je ona pričvršćena na vrh endoskopa, temeljem čega se razlikuju radijalna i linearna sonda. Radijalna sonda rotira u krugu od 360° dajući isto takvu sliku koja je položena okomito na os endoskopa. Kod linearne izvedbe sonda je smještena paralelno s osi endoskopa te daje i takvu sliku koja ovisno o tehničkim karakteristikama zatvara kut od 90 do 180°. Upravo zbog takve izvedbe aparati s linearnom sondom mogu se iskoristiti za ciljane punkcije i ostale intervencijske zahvate jer je punkcijska igla cijelim svojim tijekom nakon izlaska iz radnog kanala vidljiva unutar ultrazvučnog (UZ) snopa. Kod radijalnog uređaja, ako bi se kroz radni kanal plasirala igla, vidjela bi se samo točka na mjestu gdje ona probija vertikalno položenu ultrazvučnu tomografsku ravninu. Od samog početka metoda je izazvala velik interes u medicinskim krugovima, te je evaluirana u brojnim znanstvenim publikacijama. Do sada je objavljeno više od 2000 radova iz područja EUZ-a.[3] Tijekom vremena izdiferencirale su se indikacije za primjenu EUZ-a u GE te se one općenito mogu podijeliti na dijagnostičke i terapijske. EUZ se rabi u (a) dijagnostici submukoznih tumora, (b) »stagingu« tumora probavne cijevi i priležećih organa te u (c) pregledu pankreatiko-bilijarnog sustava u ostalim patološkim stanjima (litijaza, upalne promjene itd.).[3–8] U navedenim indikacijama osim slikovnog prikaza može se rabiti i TAP radi dobivanja materijala za citološku analizu čime se povećava dijagnostička točnost metode, bez znatnijeg porasta komplikacija.[7] U terapijskom smislu EUZ se etablirao kao sigurna i učinkovita metoda u (a) liječenju kronične boli kod karcinoma gušterače i kroničnog pankretitisa neurolizom celijačnog pleksusa te (b) za drenažu pseudocističnih formacija i apscesa, najčešće pankreasa.[3,4,8] Započela je primjena EUZ-a u formiranju digestivnih i biliodigestivnih anastomoza, a evaluira se i mogućnost ablacijskih postupaka i intralezionalne aplikacije lijeka kod, primjerice, tumora gušterače.

Unatrag nekoliko godina ova metoda prisutna je i u Hrvatskoj te se u većem ili manjem opsegu primjenjuje u nekoliko centara. Sveobuhvatan pregled primjene EUZ-a u bolestima gastrointestinalnog sustava objavili su Opačić i Rustemović 2003. g. te glede detaljnog prikaza uloge EUZ-a u pojedinim indikacijama čitatelje upućujemo na spomenuti članak.[5]

Iako nenadmašan u otkrivanju određenih patoloških stanja i procjeni uznapredovalosti u pojedinim stadijima i lokalizacijama malignih bolesti, EUZ je ograničen invazivnošću zbog čega se bolesnici nerado odlučuju na ovaj pregled. Uz to je potreban visok stupanj manualne vještine i prethodnog znanja operatera iz GI endoskopije i transabdominalnog UZ-a. Zbog navedenih razloga ova je metoda relativno manje zastupljena u odnosu na ostale dijagnostičke tehnike.

Nasuprot tomu, radiološke metode slikovnog prikaza koje se koriste kompjutorskom rekonstrukcijom tomografskih presjeka neinvazivne su, popularne među bolesnicima i liječnicima te stoga zastupljene u većini bolničkih ustanova.

Aplikacijom novijih hardverskih i softverskih rješenja na ovu tehnologiju dobiveni su spiralni i multidetektorski (ili višeslojni – engl. »multislice«) CT uređaji. U postupku postproceduralne kompjutorske rekonstrukcije slike kod MS-CT-a omogućeno je formiranje 3-D prikaza promatrane strukture čime se dobiva mnoštvo korisnih informacija koje prijašnjim tehnologijama nisu mogle biti dosegnute. Osim mogućnosti prikaza organa u različitim presjecima, MS-CT tehnologija pruža mogućnost pregleda lumena, tj. sluzničkog reljefa probavne cijevi (virtualna gastroskopija i kolonoskopija) što je do sada bila isključiva domena endoskopije. Doduše, primjena MS-CT-a u ovoj indikaciji još uvijek nije zaživjela u kliničkoj praksi, te je predmetom daljnjeg razvoja i znanstvene evaluacije. U nedavno publiciranoj metaanalizi o vrijednosti CT kolonografije u otkrivanju polipa kojom su obuhvaćene 33 studije sa 6393 uključena bolesnika pokazalo se da je ova metoda visoko specifična (92–97%), no uz prilično varijabilnu osjetljivost (koja je rasla s veličinom polipa: 48% za polipe do 6 mm, 70% do 9 mm i 85% za one iznad 9 mm).[6] Međutim, ako se zasebno analiziraju studije koje su se koristile multidetektorskim uređajima osjetljivost je iznosila 95%.

S obzirom na visoku dijagnostičku točnost te neinvazivnost novih metoda CT-a, postavlja se pitanje mjesta i uloge EUZ-a u bolestima probavnog sustava. U tekstu koji slijedi prikazujemo rezultate usporedbe EUZ-a i spiralnog odnosno MS-CT-a u dijagnostici različitih patoloških stanja probavnog sustava te nudimo prijedlog zaključaka u svezi s optimalnom primjenom ovih dviju metoda uz novije spoznaje o dijagnostičkoj i terapijskoj primjeni EUZ-a u GE.

Procjena proširenosti (»staging«) tumora probavnog sustava

Podaci o senzitivnosti, specifičnosti i točnosti (pouzdanosti) EUZ-a u odnosu na različite modalitete CT pregleda karcinoma probavnog sustava prikazani su na tablicama 1–9. Iz tablica je razvidno da je EUZ u usporedbi s klasičnim CT-om superioran u T i N-stagingu za sve lokalizacije tumora šupljih organa, što vrijedi i za karcinom gušterače.[9–25] Kompарirajući vrijednost EUZ-a sa spiralnim odnosno MS-CT-om, dobiva se nešto drukčija slika. Treba istaknuti, što je inače pravilo neovisno o primarnom sijelu bolesti, da se EUZ-om ne postižu zadovoljavajući rezultati u procjeni postojanja udaljenih metastaza (što je logično posljedica ograničenja koja proizlaze iz same tehnike endosonografskog pregleda, poglavito male dubine penetracije UZ snopa koja u najboljem slučaju doseže do 12 cm, no uz proporcionalan pad rezolucije za niže frekvencije) te je metoda izbora u tom smislu CT.

Na temelju iznesenih rezultata mogu se izvući određeni zaključci i preporuke za svakodnevnu kliničku praksu (koji su primjenjivi ovisno o opremljenosti pojedine institucije i načelno, bit će potrebna daljnja evaluacija i usporedba ovih metoda radi dobivanja potpune slike i što točnijeg definiranja mjesta i uloge svake od njih). Sumirajući sve navedeno, nameće se zaključak da je nakon inicijalno postavljene sumnje (na temelju endoskopskog pregleda ili transkutanog UZ-a) na karcinom probavnog sustava preporučljivo napraviti pregled CT-om radi staginga bolesti, poglavito verificiranja udaljenih metastaza. Ako se one dokažu, nisu potrebne ostale metode slikovnog prikaza s obzirom na to da je bolest inoperabilna, te lokoregionalni staging ne pridonosi daljnjemu terapijskom algoritmu. Ako se isključi metastatska bolest, a ustanova ne raspolaže spiralnim odnosno MS-CT-om, ali ima EUZ, tada je radi točnijeg T i N-staginga preporučljivo napraviti EUZ. Ako je inicijalni staging bio napravljen spiralnim ili MS-CT-om, nije potrebno napraviti EUZ jer su ove metode podjednako točne, no uz dvije iznimke. Kod karcinoma gušterače bez zahvaćanja limfnih čvorova bilo bi dobro napraviti EUZ radi boljeg T-staginga (što u slučaju T4-stadija kontraindicira kirurški zahvat).[22] Naime, u studiji Powisa i sur. kojom su obuhvaćena 44 bolesnika koji su zbog sumnje na ca. gušterače upućeni u tercijarni centar na daljnju dijagnostiku i liječenje, EUZ je u 41% slučajeva bolest klasificirao u viši stadij, u 27% slučajeva kontraindicirao kirurški zahvat, a u 57% bolesnika otklonio potrebu daljnje dijagnostičke obrade ostalim slikovnim metodama te na taj način doveo do ukupne uštede u troškovima liječenja od 3300 USD po bolesniku ako se promatraju bolesnici koji bi inače bili nepotrebno operirani.[21] Nadalje, zbog bolje osjetljivosti u slučaju kliničke sumnje na karcinom (ili neuroendokrini tumor) gušterače koji nije prikazan ostalim slikovnim metodama preporučuje se pregled dopuniti EUZ-om.[16–22] Konačno, ako se radi o ranom želučanom karcinomu, a MS-CT-om se ne zabilježi lokoregionalna limfadenopatija, preporučljivo je učiniti EUZ zbog bolje senzitivnosti u T-stagingu, što ima svoje terapijske implikacije.[12,14,15]

Tablica 1. *EUZ i konvencionalni CT u stupnjevima tumora probavne cijevi*[9–11]
Table 1. *EUS vs conventional CT in staging of GI tract malignancies*[9–11]

	EUZ/EUS		CT (klasični)/CT (classic)	
	T	N	T	N
Jednjak Oesophagus	84	77	58	54
Ca želuca Gastric cancer	78	70	29 (40)*	38 (50)*
Limfom želuca Gastric lymphoma	87	64	–	–
Rektum Rectum	70–90	73–83	53–86	57–76

Rezultati su izraženi kao pouzdanost pojedine metode (%).
Results are expressed as accuracy of each method.

Tablica 2. *EUZ i spiralni CT kod karcinoma jednjaka*[13]
Table 2. *EUS vs helical CT in oesophageal carcinoma*[13]

	EUS		CT	
	senz. (%)	specif. (%)	senz. (%)	specif. (%)
T	72	85	58	80
N	91	68	79	84

Tablica 3. *EUZ, spiralni i MS-CT kod karcinoma želuca*[14,15]
Table 3. *EUS vs helical CT vs MS-CT in gastric cancer*[14,15]

	T			N		
	EUZ	S-CT	MS-CT	EUZ	S-CT	MS-CT
Senz. (%)	82,4	–	69,1	57	–	57,4
Specif. (%)	96,4	–	94,4	89,5	–	89,3
Pouzd. (%)	87,5	76	83,3	79,1–90	70	75

Diferencijalna dijagnoza submukoznih tumora

Nerijetko se u kliničkoj praksi tijekom endoskopskog pregleda uoči impresija sluznice šupljeg organa prema lu-



Slika 4. *Normalan izgled gušterače uz nešto naglašeniju stijenku pankreatičnog voda, pravilnog tijeka, bez dilatacije*
Figure 4. *Normal pancreas with slightly increased echogeniety of regular pancreatic duct wall without dilation*

Tablica 4. *Stupnjevanje karcinoma gušterače*[16,17]
Table 4. *Staging of pancreatic cancer*[16,17]

	EUS	UZV	CT	ERCP	Angiografija
Senz. za sve tumore (%)	94	69	74	91	88
Senz. za tumore <3 cm (%)	100	40	53	72	–
Specif.	100	40	61	72	–

Tablica 5. *Stupnjevanje karcinoma gušterače.*[17,18] *Rezultati su iskazani kao pouzdanost pojedine metode za različite stadije bolesti*
Table 5. *Staging of pancreatic cancer.*[17,18] *Results are expressed as accuracy of each method for different stages of disease*

	T1	T2	T3	T (kum)	N1	N2	N (kum)
CT (%)	65	67	38	30	55	100	55
EUZ (%)	92	85	93	85	72	72	72

Legenda: kum=kumulativno

menu, pri čemu sama sluznica izgleda potpuno normalno. Tada se otvara pitanje radi li se o tvorbi smještenoj submukozno u stijenci pregledavanog organa ili o tvorbi koja ne pripada tom organu, već ga izvana komprimira. U takvim situacijama senzitivnost i specifičnost endoskopije iznosi 87, odnosno 29%, dok se za endoskopski UZ dobivaju vrijednosti od 92 i 100%.[26] Iako se endoskopskim UZ-om prilično točno može reći radi li se o intramuralnoj ili ekstramuralnoj tvorbi, te procijeniti njezine ehokarakteristike (solidna, cistična tvorba, veličina, vaskularizacija itd.), EUZ sam nije dovoljno precizan u diferenciranju benignih od malignih tvorbi. U tom pogledu senzitivnost i specifičnost EUZ-a iznose 64 i 80%.[26] Uporabom TAP-a dobivaju se nešto bolji rezultati, ali ne kod svih vrsta tumora. Primjerice, kod GIST-a senzitivnost EUZ-a iznosi 78%, a ako se primijeni i TAP, penje se na 91%.[27] Glede evaluacije ostalih submukoznih tvorbi i hipertrofične gastropatije rezultati ne zadovoljavaju ni primjenom TAP-a, što je posljedica histoloških karakteristika navedenih patoloških lezija s obzirom na to da su bitne patohistološke promjene razbacane i često se ne dobiju citopunkcijom. U tom smislu postoje dobri

Tablica 6. *EUZ i spiralni CT za karcinom gušterače*
Table 6. *EUS vs helical CT for pancreatic cancer*

	CT[19]	EUZ[19]	CT[20]	EUZ[20]
Senz. (%)	63	75	68	100
Specif. (%)	100	77	50	75
Pouzd. (%)	86	76	67	98

Tablica 7. *EUZ i MS-CT kod karcinoma gušterače*[22]
Table 7. *EUS vs MSCT for pancreatic cancer*[22]

Senzitivnost 98 vs 86% u otkrivanju tumora Sensitivity 98 vs 86% in cancer detection
T-stage pouzdanost 67 vs 41% (p<0,001) T stage accuracy 67 vs 41%
N-stage pouzdanost 44 vs 47% (NS) N stage accuracy 44 vs 47% (NS)

rezultati primjenom bioptičkih igala, no oni su još preliminarne naravi.[28] Određeni rezultati koji kompariraju forceps i endoskopsku mukozno-submukoznu resekciju kod hipertrofične gastropatije govore u prilog potonjoj metodi, no uz veći broj nuspojava.[29] Za sada nema relevantnih kontroliranih prospektivnih studija koje bi komparirale EUZ s MS-CT-om u evaluaciji submukoznih formacija u probavnoj cijevi.

Benigne bolesti pankreasa i bilijarnog sustava

Kronični pankreatitis

Desetljećima se ERCP smatrao zlatnim standardom u postavljanju dijagnoze kroničnog pankreatitisa (KP), iako su postojala i mišljenja da je PHD zlatni standard. Uvođenjem EUZ-a i magnetske rezonancije (MRI) situacija se počinje mijenjati. ERCP-om se dobro prikazuju duktalne promjene, no ne dobiva se informacija o parenhimnim promjenama. S druge strane, CT-om se dobro mogu vizualizirati kalcifikati, no analiza parenhimskih i duktalnih promjena je nedostatna. MRI-jem i EUZ-om dobiva se izvrstan prikaz i parenhima i kanalnog sustava gušterače. Endoskopski UZ pokazao se kao osjetljivija metoda u dijagnostici KP-a, pogotovo u ranim stadijima bolesti kada je EUZ osjetljiviji čak od kombinacije ERCP-a i sekretinskog testa.[30,31] No, baš u ranom stadiju bolesti postavlja se pitanje pretjeranog dijagnosticiranja (»overdiagnosig«), tj. mogu li se blage promjene koje se uoče EUZ-om bez jasnih kliničkih manifestacija proglasiti kroničnim pankreatitisom. Odgovor na to pitanje i potvrdu vrijednosti EUZ-a dala je studija Kahla i sur. gdje su praćeni bolesnici kod kojih je postavljena sumnja na KP na temelju pregleda EUZ-om, a ERCP nalaz bio je uredan. Tijekom praćenja čiji je medijan bio 18 mjeseci ponovljen je ERCP kojim su nađene tipične promjene za KP u 80,7% bolesnika čiji je nalaz inicijalno proglašen normalnim. Slijedom toga izvodi se zaključak o osjetljivosti EUZ-a i ERCP-a koja u ovoj indikaciji iznosi 100 naprema 80,7%.[31] Trenutačno nema relevantnih prospektivnih studija koje bi komparirale spiralni ili MS-CT s EUZ-om u ovoj indikaciji.

Cistične/pseudocistične formacije gušterače

Endoskopskim UZ-om postiže se izvrsna rezolucija u pregledu cističnih formacija pankreasa. Moguće je dobro procijeniti veličinu tvorbe, debljinu i strukturu stijenke, njezinu vaskularizaciju te primjenom TAP-a dobiti tekućinu za citološku analizu i određivanje tumorskih markera.[32,33] U daljnjem tijeku zahvat se može pretvoriti u terapijski pri-



Slika 5. *Endosonografski detalj kroničnog pankreatitisa: vidi se dilatiran pankreatični vod, kruničastog izgleda s jednim kalcifikatom unutar duktusa i nekoliko sitnih kalcifikata/žarišta veziva u parenhimu*
Figure 5. *Endosonographic detail of chronic pancreatitis: dilated pancreatic duct with irregular borders and small calculus within, and calcifications/patchy fibrosis in parenchyma*



Slika 6. *Kamenac u distalnom dijelu duktusa koledohusa koji je zbog toga proširen*
Figure 6. *Bile stone in the distal part of dilated common bile duct*

mjenom drenaže, tj. plasiranjem stenta, o čemu će više govora biti u daljnjem tekstu. Upravo u toj činjenici nalazi se prednost ove metode pred MS-CT-om koji inače ima izvrsne mogućnosti prostorne rezolucije cističnih formacija pankreasa.

Koledoholitijaza

Na tablici 9. prikazani su rezultati usporedbe EUZ-a s ostalim metodama u dijagnostici koledoholitijaze. Od klasičnih metoda s EUZ-om je usporediv jedino ERCP, no s obzirom na cijenu pretrage i potrebu zračenja postavlja se pitanje indikacije i optimalnog trenutka ove pretrage, tj. zahvata.[34–43] Na temelju nekoliko studija u literaturi se izdiferencirao stav da je radi odluke o daljnjem dijagnostičko-terapijskom algoritmu potrebno bolesnike kod kojih se sumnja na koledoholitijazu nakon inicijalne evaluacije stratificirati u skupine po stupnju rizičnosti. U visokorizičnoj skupini bolesnika s kliničkim elementima koji govore u prilog kolangitisu ili nedvojbeno potvrđenom opstrukcijskom ikterusu definirane etiologije na temelju transabdominalnog UZ-a ili klasičnog CT pregleda odmah se indicira ERCP bez prethodnog EUZ-a. Ako nema kliničkih elemenata visokog rizika, a postoji određeni stupanj sumnje na mogućnost litijaze, tada se preporučuje učiniti EUZ koji, ako isključi litijazu (a negativna prediktivna vrijednost mu iznosi 97%[42]), ne treba raditi ERCP. Dakle, ako je klinički sigurnija koledoholitijaza, treba indicirati ERCP, a ako je manji stupanj sigurnosti, valja učiniti EUZ. Osim racionalizacije dijagnostičkog postupka na ovaj način moguće je ostvariti i značajne financijske uštede. Naime, Canto MF i sur. pokazali su da se pridržavanjem ovog algoritma u niskorizičnoj skupini ostvarila ušteda koja se kretala od 420 do 480 USD po bolesniku, dok je kod visokorizičnih bolesnika pristup koji se temeljio na hitnoj primjeni ERCP-a bio jeftiniji za 179 USD.[35] Pojavom MRCP-a i MS-CT biligrafije otvoreno je pitanje mjesta EUZ-a u ovoj indikaciji. Naime, MRCP se koristi fizikalnom činjenicom da se stacionarna tekućina na T2 mjernim slikama prikazuje kao područje visokog signala te se time dobiva izvrstan prikaz pankreatičnog voda i žučnih vodova. MS-CT biligrafija ima senzitivnost od 93% i nešto nižu specifičnost (89%) za verificiranje kamenaca u žučnim vodovima, što je nešto lošije u odnosu na recentne rezultate MRCP-a, a i bolesnici se podvrgavaju zračenju. Obje ove pretrage su neinvazivne i stoga prihvatljivije bolesnicima, a kako je vidljivo iz rezultata citiranih na tablici 9, po dijagno-

Tablica – Table 8. *Stupnjevanje karcinoma rektuma*[23–25] */ Staging of rectal cancer*[23–25]

	ERUS		CT		MS-CT		MRI	
	T	N	T	N	T	N	T	N
Senz. (%)	100	72,2	–	–	75	88	92,3	76,4
Pouzd. (%)	70–90	73–83	53–86	57–72	95,2	61,9	100	70

Legenda/Legend: ERUS=endorektalni ultrazvuk/endorectal ultrasound

Tablica 9. *Usporedba različitih metoda u dijagnostici koledoholitijaze*[34–36,38–41]
Table 9. *Comparision of different methods in diagnosis of bile duct stones*[34–36,38–41]

	UZV	CT	S-CT-B	MS-CT-B	EUZ	ERCP	MRCP
Senz. (%)	63	71	85	93	96–100	95*	86–100
Specif. (%)	95	97	88	89	100	98*	72,7–97
Pouzd. (%)	83	87	86	–	97–99	97*	82,2

Legenda/Legend: S-CT-B=spiralna CT biligrafija/spiral CT biligraphy;
MSCT-B=višeslojna CT biligrafija/multislice CT biligraphy

stičkoj se točnosti približavaju EUZ-u. Zato postoje mišljenja da bi u budućnosti kod svakog bolesnika sa sumnjom na koledoholitijazu trebalo učiniti MRCP, u slučaju nalaza litijaze indicirati ERCP pa kod dvojbenih slučajeva napraviti EUZ.[43]

Tankoiglena aspiracijska punkcija vođena EUZ-om

Primjenom EUZ-a u kombinaciji s TAP-om moguće je poboljšati dijagnostičku pouzdanost EUZ-a, a postavljeni su temelji i njegovoj intervencijskoj, tj. terapijskoj primjeni. TAP se primjenjuje od 1992. g., a indiciran je kod malignih i ostalih bolesti probavnog sustava kada je potrebna citološka/histološka dijagnoza, ali nije moguć perkutani pristup.[7] U odnosu na perkutanu punkciju TAP ima nekoliko prednosti: 1) veća izvodivost i točnost punkcije (što se poglavito odnosi na lezije manje od 5 mm, promjene u celijačno-mezenterijalnoj etaži i pankreasu te stražnjem medijastinumu; 2) malen broj komplikacija i 3) manja transperitonealna diseminacija malignih stanica.[44] Komplikacije su rijetke (javljaju se u 1–2% slučajeva, mortalitet 0,1%), među njima najčešće se viđa pankreatitis (kod punkcije gušterače) i krvarenja. Učestalost bakteriemije nije veća u odnosu na druge endoskopske postupke tako da nije potrebna profilaktična primjena antibiotika osim kod punkcije cističnih formacija kada se preporučuje zaštita fluoriranim kinolonima.[7,44,51]

Terapijska primjena EUZ-a

Neuroliza celijačnog pleksusa

Radi se o metodi kojom se nakon prikaza celijačnog trunkusa transgastričnim putem injicira apsolutni alkohol u celijačni pleksus čime se destruira aferentni krak senzornog puta za prijenos visceralne boli. Ako se umjesto alkohola rabe kortikosteroidi, tada govorimo o blokadi celijačnog pleksusa, koja je privremenog karaktera. Postupak je indiciran u liječenju kronične boli kod inoperabilnog karcinoma gušterače te rjeđe u kroničnom pankreatitisu. U slučaju karcinoma gušterače metoda je učinkovita u 78% bolesnika s trajanjem efekta do 24 tjedna. Primjenom kortikosteroida postižu se slabiji rezultati s učinkom kod 55% bolesnika, koji se nakon 12 tjedana zadržava kod njih samo 26%.[4,8,45]

Komplikacije su rijetke: blage komplikacije uključuju dijareju, ortostatsku hipotenziju i prolazno pojačanje boli; značajne komplikacije javljaju se u 2,5% slučajeva najčešće kao retroperitonealno krvarenje i peripankreatični apsces.[45]

Drenaža pankreatičnih pseudocista/apscesa

Prihvaćeno kliničko pravilo govori kako je potrebno drenirati simptomatske pseudociste, veće od 6 cm i starije od 6 tjedana (one manje i »mlađe« obično su asimptomatske i spontano se resorbiraju). Pri tome treba voditi računa da se za drenažu vođenu EUZ-om pogodnim smatraju one cistične formacije kod kojih je udaljenost od lumena želuca do lumena pseudociste manja od 1 cm. Pristup na pseudocistu može biti transgastrični ili transduodenalni. Nakon formiranja perforacijskog otvora između dviju šupljina u pseudocistu se plasira 1 ili više stentova, tj. drenažih katetera, a u slučaju apscesa preporučuje se primjena nazocistične sonde radi osiguranja trajne kontrolirane vanjske drenaže. Postupak se izvodi uz profilaktičnu primjenu antibiotika širokog spektra. Drenažni kateter ostavlja se *in situ* u pravilu 4–8 tjedana. Uspješnost ove metode iznosi 78–85%.[32,33,46,47]

Formiranje biliodigestivnih anastomoza kod opstrukcijskog ikterusa

Kod opstrukcijskog ikterusa kanulacija Vaterove papile ERCP-om nije izvediva u 3–12% slučajeva. Tada nam na raspolaganju ostaju kirurški zahvat ili perkutana bilijarna drenaža (PTBD) (koja je opterećena brojnim komplikacijama u gotovo 20% slučajeva).[48] Jedna od mogućnosti je pokušaj punkcije transgastričnim, transduodenalnim ili transjejunalnim (kod Roux-en-Y anastomoze) putem proširenih žučnih vodova pod kontrolom EUZ-a. Nakon uspješne punkcije kroz iglu se plasira žica vodilica a preko nje drenažni kateter čime se ostvaruje unutarnja bilijarna drenaža. Radi se o palijativnom postupku, korisnom u ispravno postavljenoj indikaciji, međutim za sada su iskustva ograničena na vrlo malen broj slučajeva te nisu moguće ozbiljnije usporedbe s drugim metodama. Ipak, i na temelju tako ograničenih iskustava čini se da se ovom metodom bolesniku pruža bolja kvaliteta života u odnosu na PTBD (unutarnja drenaža) uz manje komplikacija (jedina teška komplikacija ostaje *leak*-peritonitis). U prikazu četiriju slučaja opstrukcijskog ikterusa gdje nije uspjela kanulacija Vaterove papile Burmester i sur. su ovom metodom uspjeli ostvariti drenažu u 3 bolesnika, od kojih je kod jednog kao komplikacija zabilježen lokalizirani *leak*-peritonitis koji je razriješen primjenom antibiotika.[48]

Ostale primjene

Inicijalna evaluacija dispepsije?

Ovo pitanje otvara provokativnu temu koje se dotaknulo nekoliko studija. Naime, ako se zna da dispeptične smetnje najčešće imaju podlogu u peptičnoj bolesti gastroduodenuma zatim patologiji pankreasa i bilijarnog stabla te da se u dijagnostici navedenih organa rabe gastroduodenoskopija i transabdominalni UZ, postavlja se pitanje može li se (koliko je to pouzdano i isplativo?) EUZ koji objedinjuje značajke ovih dviju metoda, iskoristiti u inicijalnoj evaluaciji dispepsije. U studiji Lee YT i sur. EUZ se pokazao pouzdanom metodom u endoskopskoj evaluaciji promjena sluznice gornjeg dijela probavne cijevi uz napomenu da je kod troje bolesnika pogriješio u dijagnostici duodenalnog ulkusa (u 2 slučaja proglašen je ulkus gdje ga nije bilo, a u 1 slučaju nije verificiran stvarno postojeći), međutim se pokazao znatno boljim u dijagnostici patologije distalnog dijela bilijarnog stabla i pankreasa.[50] Kompariraući troškove koji proizlaze iz pristupa u kojemu je EUZ bio prva metoda u evaluaciji dispepsije s pristupom u kojem su rabljene druge dijagnostičke metode (EGD, UZ, CT – koje su u pravilu bile kombinirane) pokazano je da se u prvom slučaju ostvaruju uštede od 36 do 122 USD po bolesniku.[49] Naravno, radi se tek o prvim rezultatima te su potrebne daljnje studije da bi se definirala valjanost EUZ-a u ovoj indikaciji. Kao glavno ograničenje koje se veže uz primjenu EUZ-a u ovoj indikaciji navodi se njegova nedostupnost, tj. ograničenost na pojedinačne tercijarne centre.

Radiofrekventna ablacija vođena EUZ-om i intratumorska aplikacija lijeka

Radi se o metodama koje su u eksperimetalnoj fazi. Racional za njihovu primjenu predstavlja preciznost EUZ-a u plasiranju igle u male tumore, nedostupne transkutanoj punkciji. To se poglavito odnosi na male karcinome i neuroendokrine tumore gušterače te teško dostupne metastaze u

jetri. Ispituje se mogućnost lokalne primjene radiofrekventne ablacije, brahiterapije, imunosne ili genske terapije.[8]

Komplikacije EUZ-a

EUZ se smatra relativno sigurnom metodom, s rijetkim komplikacijama koje brojem ne prelaze one kod uobičajenih dijagnostičkih endoskopskih procedura.[51] Komplikacije se javljaju u 0,05% slučajeva (na uzorku od 42 105 bolesnika pregledanih EUZ-om).[52] Među njima najčešće su zabilježeni krvarenje, perforacije (ne više u odnosu na EGD; najčešće nakon dilatacije stenoza jednjaka – do 24% svih komplikacija) te komplikacije vezane uz anesteziju. U jednoj studiji koja je obuhvatila 3006 bolesnika unutar tjedan dana od zahvata 99,6% bolesnika bilo je bez komplikacija.[53] Bakteriemija nakon TAP-a vođenog EUZ-om nije učestalija u odnosu na uobičajene endoskopske dijagnostičke zahvate. Pankreatitis se bilježi nešto češće, u 1–2% slučajeva, nakon ciljane punkcije tog organa.[51–54]

Edukacija

Eminentni stručnjaci iz područja gastrointestinalne endoskopije smatraju EUZ tehnički najzahtjevnijom (a neki ga kompariraju s ERCP-om) metodom u gastroenterologiji. Iz toga proizlazi potreba i obveza predane edukacije i vježbe osoba koje se bave ovom metodom. Prema istim izvorima smatra se da je prije početka rada s EUZ-om potrebno iskustvo od najmanje 2 godine u gornjoj endoskopiji probavnog sustava, a američka i europska endoskopska udruženja smatraju da je za postizanje kompetentnosti potrebno napraviti od 50 (za probavnu cijev) do 200 (za gušteraču) pretraga.[4] Objektivno, te su brojke vjerojatno i veće, pa se tako u radovima koji se bave EUZ-om (od kojih su mnogi citirani u ovom prikazu) i objavljeni su u eminentnim časopisima, kao reference kojima se potkrepljuje ekspertiza operatera navode brojke od više od 1000 EUZ postupaka.

Dodatak

Kratice u tekstu: EUZ = endoskopski ultrazvuk; CT = kompjutorizirana tomografija; S-CT = spiralni CT; MS-CT= »multislice« CT; MRI = magnetic resonance imaging = magnetska rezonanca; MRCP = kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom; UZV = ultrazvuk (transkutani); Senz. = senzitivnost (osjetljivost metode ili postupka); Specif. = specifičnost metode ili postupka; Pouzd. = Pouzdanost; vs = versus.

Abbreviations used in the text: EUS = endoscopic ultrasound; CT = spiral CT; MS-CT = multislice CT; MRI = magnetic resonance imaging; MRCP = magnetic resonance cholangiopancreatography; US = ultrasound (transcutaneous); sens. = sensitivity (of a method or procedure); specif. = specificity of a method or procedure; accur. = accuracy; vs = versus.

Sve slike dobivene su endoskopskim UZ uređajem Olympus EXERA GIF-160 te digitalno pohranjene u računalu s pomoću Endobase sustava.

All pictures were acquired by endoscopic US equipment Olympus EXERA GIF-160, and digitally stored in the computer by Endobase system.

LITERATURA

1. *Caletti GC, Bolondi L, Zani L, Labo G.* Technique of endoscopic ultrasonography investigation: esophagus, stomach and duodenum. Scand J Gastroenterol 1986;123(suppl):S1–S5.
2. *Miehsler W, Puspok A, Turetschek K, Gashe C.* Anatomy of the GI tract in US: an historical perspective. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17: 257–61.
3. *Fusaroli P, Caletti G.* Endoscopic ultrasonography: current clinical role. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:293–301.
4. *Rosch T.* Endoscopic ultrasonography: imaging and beyond. Gut 2003; 52:1220–6.
5. *Opačić M, Rustemović N.* Endoskopski ultrazvuk i dijagnostički algoritam u bolestima gastrointestinalnog sustava. Liječ Vjes 2003;125: 192–9.
6. *Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL.* Meta-analysis: Computed Tomographic Colonography. Ann Intern Med 2005;142:635–50.
7. *Palazzo L.* Which are the recognized indications of EUS fine needle aspiration? Acta Endoscopica 2003;33(1).
8. *Deprez PH.* Therapeutic EUS: novelities yesterday, current practice today. Acta Endoscopica 2004;34(3).
9. *Boyce HW.* Endosonographic staging of esophageal cancer. Cancer Control 1999;6(1):28–35.
10. *Rosch T.* Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. Gastrointest Endosc Clin North Am 1995;5:537–47.
11. *Snady H.* Role of endoscopic ultrasonography in diagnosis, staging, and outcome of gastrointestinal diseases. Gastroenterol 1994;2(2):91–110.
12. *Kelly S, Harris KM, Berry E i sur.* A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. Gut 2001;49:534–9.
13. *Weaver SR, Blackshaw GR, Lewis WG i sur.* Comparison of special interest computed tomography, endosonography and histopathological stage of oesophageal cancer. Clin Radiol 2004;59(6):499–504.
14. *Habermann C, Weiss F, Riecken R i sur.* Preoperative Staging of Gastric Adenocarcinoma: Comparison of helical CT and endoscopic US. Radiol 2004;230:465–71.
15. *Bhandari S, Shim CS, Kim JH i sur.* Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS and histopathology. Gastrointest Endosc 2004;59: 619–26.
16. *Rosch T, Lorenz R, Braig C i sur.* Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc 1991;37:347–52.
17. *Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malfertheiner P.* Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. Dig Dis 2002;20:120–6.
18. *Gress FG, Hawes RH, Savides TJ i sur.* Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: A large single center experience. Gastrointest Endosc 1999;50:786–91.
19. *Howard TJ, Chin AC, Streib EW i sur.* Value of helical computed tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. Am J Surg 1997;174(3):237–41.
20. *Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR i sur.* Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for staging of periampullary malignancies. Ann Surg Oncol 2003;10(8):890–7.
21. *Powis ME, Chang KJ.* Endoscopic ultrasound in the clinical staging and management of pancreatic cancer: its impact on costs of treatment. Cancer Control 2000;7(5):413–20.
22. *DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M i sur.* Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann Intern Med 2004;141:753–63.
23. *Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T i sur.* A prospective comparison between multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of rectal carcinoma. Am J Surg 2003;185(6):556–9.
24. *Panzironi G, De Vargas Macciucca M, Manganaro L i sur.* Preoperative locoregional staging of rectal carcinoma: comparison of MR, TRUS and multislice CT. Personal experience. Radiol Med (Torino) 2004;107(4):344–55.
25. *Ginsberg GG, Ahmad N.* Endoscopic ultrasound for rectal cancer. www.vhjoe.org/Volume2Issue2/2–2–4.htm
26. *Rosch T, Kapfer B, Will U i sur.* German EUS Club. Endoscopic ultrasonography. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucocal lesions: a prospective multicenter study. Scand J Gastroenterol 2002;37(7):856–62.
27. *Ando N, Goto H, Niwa Y i sur.* Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc 2002;55:37–43.
28. *Levy MJ, Jondal ML, Clain J, Wiersema MJ.* Preliminary experience EUS guided Trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. Gastrointest Endosc 2003;57:101–6.
29. *Hunt GC, Smith PP, Faigel DO.* Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. Gastrointest Endosc 2003;57(1): 68–72.

30. *Raimondo M, Wallace MB.* Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis by Endoscopic Ultrasound. Are We There Yet?. JOP. J Pancreas (Online) 2004;5(1):1–7.
31. *Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A i sur.* EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis. A prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 2002;55:507–11.
32. *Brugge WR.* Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. Gastrointest Endosc 2004;59(6):698–707.
33. *Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E i sur.* Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterol 2004;126:1330–6.
34. *Sugiyama M, Atomi Y.* Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. Gastrointest Endosc 1997;45:143–6.
35. *Canto MF, Chak A, Stellato T, Sivak MV.* Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 1998;47:429–48.
36. *Yusuf TE, Bhutani MS.* Role of endoscopic ultrasonography in diseases of the extrahepatic biliary system. J Gastroenterol Hepatol 2004;19: 243–50.
37. *Palazzo L, O'Toole D.* EUS in common bile duct stones. Gastrointest Endosc 2002;56(4):S49–S57.
38. *Polkowski M, Palucki J, Regula J i sur.* Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. Gut 1999;45: 744–9.
39. *de Lendinghen V, Lecesne R, Raymond JM i sur.* Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. Gastrointest Endosc 1999;49:26–31.
40. *Ahmetoglu A, Kosucu P, Kul S i sur.* MDCT cholangiography with volume rendering for the assessment of patients with biliary obstruction. Am J Roentgenol 2004;183(5):1327–32.
41. *Mendler MH, Bouillet P, Sautereau D i sur.* Value of MR cholangiography in the diagnosis of obstructive disease of the biliary tree: a study of 58 cases. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2482–90.
42. *Napoleon B, Keriven-Souquet O, Pujol B i sur.* Does normal endoscopic ultrasound really avoid ERCP in patients with suspicion of bile duct stones? Study in 238 patients (abstract). Gastrointest Endosc 1996; 43:A544.
43. *Kondo S, Isayama H, Akahane M i sur.* Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. Eur J Radiol 2005;54(2):271–5.
44. *Micames CG, Jowell P, White R i sur.* Lower incidence of peritoneal carcinomatosis in pancreatic cancer diagnosed with endoscopic ultrasound-guided FNA compared with percutaneous FNA. Gastrointest Endosc 2002;55:A95.
45. *Hoffman BJ.* EUS-guided celiac plexus block/neurolysis. Gastrointest Endosc 2002;56(4):S26–S28.
46. *Fockens P.* EUS in drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2002;56(4):S93–S97.
47. *Giovannini M.* Endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage Gastrointest Endosc Clin N Am 2005;15(1):179–88.
48. *Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T.* EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. Gastrointest Endosc 2003;57(2):246–51.
49. *Sahai AV, Penman ID, Mishra G i sur.* An assessment of the potential value of endoscopic ultrasound as a cost-minimizing tool in dyspeptic patients with persistent symptoms. Endosc 2001;33(8):662–7.
50. *Lee YT, Lai ACW, Hui Y i sur.* EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. Gastrointest Endosc 2002;1;56(6).
51. *Anonimno.* ASGE guideline: complication of EUS. Gastrintest Endosc 2005;61(1):8–12.
52. *Rosch T, Dittler HJ, Fockens P i sur.* Major complications of endoscopic ultrasonography: results of a survey of 42105 cases. Gastrointest Endosc 1993;39:341.
53. *Rathod VD, Maydeo A, Mumbai AA.* Endosonography and complications, a retrospective analysis of a large individual experience of 3006 patients from a tertiary referral centre in India. Gastrointest Endosc 2002;55:A240.
54. *Nguyen CC, Sharma V, Sorbi D i sur.* Utilization of EUS and cardio-pulmonary complications in 2001: results f a national endoscopic database. Gastrointest Endosc 2002;55:AB81.

^{90}Y-IBRITUMOMAB TIUKSETAN U BOLESNIKA S REFRAKTORNIM FOLIKULARNIM LIMFOMOM ILI U RELAPSU NAKON RITUKSIMABA

^{90}Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA RELAPSING OR REFRACTORY TO RITUXIMAB

IGOR AURER, DRAŽEN HUIĆ, MARIJAN ŽUVIĆ, MIRJANA SEVER-PREBILIĆ, RADMILA AJDUKOVIĆ, IVO RADMAN, LJUBICA ŠKARE-LIBRENJAK, SLOBODANKA OSTOJIĆ-KOLONIĆ, BORIS LABAR*

Deskriptori: Folikularni limfom – radioterapija; Monoklonska protutijela – terapijska upotreba; Radioizotopi itrija – terapijska upotreba; Radioimunoterapija – metode

Sažetak. Radioimunoterapija je novi oblik protutumorskog liječenja koji kombinira učinak zračenja i monoklonskih protutijela. ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan monoklonsko je protutijelo usmjereno protiv CD20-antigena na koje je vezan radioaktivni izotop itrija, a rabi se za liječenje folikularnih limfoma (FL). Tim smo pripravkom liječili 8 bolesnika s FL-om u relapsu ili refraktornim na kombinaciju rituksimaba i kemoterapije. U 5 bolesnika javila se nakon liječenja teška neutropenija, a u po 3

* **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Rebro i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Klinika za nuklearnu medicinu KBC-a Rebro i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Dražen Huić, dr. med.; Marijan Žuvić, dipl. ing.), **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Rijeka i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci** (doc. dr. sc. Mirjana Sever-Prebilić, dr. med.), **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KB Dubrava, Zagreb** (Radmila Ajduković, dr. med.), **Odjel za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KB Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu** (Ljubica Škare-Librenjak, dr. med.), **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KB Merkur i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Slobodanka Ostojić-Kolonić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: aurer@mef.hr

Primljeno 11. svibnja 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

teška anemija i trombocitopenija. U dvoje bolesnika razvile su se teške infekcije, jedna je bolesnica od toga umrla. Šest bolesnika odgovorilo je na liječenje, 4 su nakon medijana praćenja od 15 mjeseci još u remisiji, 2 su umrla od osnovne bolesti. Najbolje su odgovorili bolesnici niskog rizika s malom tumorskom masom. ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan djelotvoran je lijek za liječenje FL sa značajnom hematološkom toksičnošću i visokom cijenom.

Descriptors: Lymphoma, follicular – radiotherapy; Antibodies, monoclonal – therapeutic use; Yttrium radioisotopes – therapeutic use; Radioimmunotherapy

Summary. Radioimmunotherapy is a new antineoplastic treatment modality combining the effects of irradiation and monoclonal antibodies. ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan is a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen to which a radioactive isotope of yttrium is attached, used for treating follicular lymphomas (FL). Using this compound we treated 8 patients with FL relapsing or refractory to combinations of rituximab and chemotherapy. Severe neutropenia developed in 5, and severe thrombocytopenia and anemia in 3 patients. Serious infections developed in 2 patients, one died. Six patients responded to treatment, 4 are still in remission after a median follow-up of 15 months, 2 died of lymphoma. Best response was achieved in low-risk patients with a low tumor burden. ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan is an effective treatment for FL with significant hematological toxicity and a high price.

Liječ Vjesn 2006;128:224–227

Folikularni limfom (FL) jest B-stanični ne-Hodgkinov limfom (NHL) građen od mješavine malih i velikih stanica (centrocita i centroblasta) koji izražavaju biljege CD20 i CD10, dok su CD5 i CD43 negativni.[1,2] Na FL otpada oko 30% svih slučajeva NHL-a. Ovisno o udjelu centroblasta razlikuju se tri stupnja zloćudnosti; prva dva su indolentni, a treći agresivan. To je limfom dobre prognoze, s petogodišnjim preživljenjem većim od 70% i prosječnim preživljenjem od oko 9 godina.[3] Tijek bolesti je karakteriziran opetovanim relapsima i remisijama koje postaju sve kraće dok bolesnik ne umre od infekcije, limfoma, a nerijetko i neke druge bolesti. Konvencionalnom kemoradioterapijom nije moguće izliječiti prošireni FL.

Rituksimab je humanizirano mišje monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD20 koji se nalazi na B-staničnim NHL.[4] Ovaj lijek, koji se obično primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, značajno je poboljšao ishod liječenja B-staničnih NHL-a, pogotovo FL-a.[5,6] Ostaje, međutim, problem kako liječiti bolesnike čija bolest ne reagira na kombinaciju rituksimaba i kemoterapije ili se nakon povoljnog odgovora ponovno javi.

Radioimunoterapija je nov način liječenja zloćudnih bolesti koji se temelji na kombinaciji imunoterapije monoklonskim protutijelima i antitumorskog učinka zračenja.[7,8] Provodi se tako da se bolesniku injicira monoklonsko protutijelo za koje je vezan radioaktivni izotop. U odnosu na konvencionalnu radioterapiju, teoretska prednost ovakvog pristupa je što monoklonsko protutijelo omogućava lokalizaciju zračenja na mjestu tumorske mase, smanjujući oštećenje zdravih tkiva do kojeg dolazi prilikom uporabe vanjskih izvora zračenja. U odnosu na imunoterapiju, teoretska je prednost ovakvog pristupa što radioaktivno zračenje može pojačati protutumorski učinak protutijela na stanice za koje se vezalo, a može djelovati i na tumorske stanice u neposrednoj blizini na koje se protutijela nisu vezala.

U Europskoj uniji i Sjedinjenim Američkim Državama registrirana su za liječenje B-staničnih NHL-a dva radioimunoterapijska pripravka – itrij-90 ibritumomab tiuksetan i jod-131 tositumomab. Oba su mišja monoklonska protutijela usmjerena protiv ljudskog CD20-antigena, na prvi je kelatorom tiuksetanom vezan radioaktivni izotop itrija-90 (^{90}Y), a na drugi jod-131. ^{90}Y je čisti beta-emiter poluživota 64 h. Energija elektrona je 2,3 MeV, a domet oko 5 mm. Iz organizma se izluči oko 7% primijenjene radioaktivne doze, uglavnom mokraćom. To omogućava ambulantnu primjenu lijeka jer bolesnik nije opasan za okolinu.[9,10] Istraživanja su pokazala da oko 80% bolesnika s FL-om refraktornim ili u relapsu nakon imunokemoterapije rituksimabom povoljno odgovara na ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan.[11–13] Prosječno trajanje kompletne remisije je oko dvije, a parcijalne oko godine dana. U nekih bolesnika remisije traju i dulje od 5 godina.

U ovom radu prikazujemo svoja iskustva u liječenju ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom bolesnika s FL-om refraktornim ili u relapsu nakon rituksimaba.

Bolesnici i metode

Bolesnici

Liječili smo 8 bolesnika s refraktornim FL-om ili u relapsu nakon imunokemoterapije rituksimabom. U skladu s preporukama europske radne skupine morali su imati trombocite iznad 100x10^9/l i infiltraciju koštane srži limfomom manju od 25%, a nisu smjeli imati ozračeno više od 25% aktivne koštane srži niti biti prethodno liječeni transplantacijom.[9,10] Značajke bolesnika prikazane su na tablici 1. Prije liječenja obaviješteni su o očekivanoj koristi, mogućim rizicima i mjerama opreza kojih se moraju pridržavati nakon liječenja te su potpisali obaviješteni pristanak.

Bolesnicima je prije početka liječenja, osim rutinske hematološke i biokemijske obrade, određena proširenost tumora CT-om toraksa i abdomena te biopsijom kosti.

Priprema ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana

Lijek (Zevalin®) donirao je Schering d.o.o. Radioaktivni itrij i ibritumomab tiuksetan su na odjel nuklearne medicine dopremani odvojeno dan prije obilježavanja. ^{90}Y je dopre-

Tablica 1. *Značajke bolesnika*
Table 1. *Patients' characteristics*

Spol (M / Ž) Gender (M / F)	5 / 3
Dob (medijan / raspon) Age (median / range)	54 / 44 – 58 god./y
Trajanje bolesti (medijan / raspon) Disease duration (median / range)	45 / 9 – 90 mj./mo.
Broj linija terapije (medijan / raspon) No. of treatment lines (median / range)	3 / 1 – 8
Gradus (I / II / III) Grade (I / II / III)	3 / 3 / 2
Stadij (IIA / IIIA / IVA / IVB) Stage (IIA / IIIA / IVA / IVB)	2 / 1 / 4 / 1
FLIPI (niski rizik / srednji rizik / visoki rizik) FLIPI (low risk / medium risk/ high risk)	4 / 1 / 3

M = muški/male; Ž = ženski/female; FLIPI = Međunarodni prognostički indeks za folikularne limfome/Follicular lymphoma international prognostic index

man u obliku sterilne, apirogene otopine itrij-90 klorida, specifične aktivnosti 1850 MBq. Otopina se čuvala na sobnoj temperaturi u olovnom kontejneru.

Neposredno prije obilježavanja izračunani su potrebni volumeni komponenata koje se miješaju. Nakon obilježavanja izvršena je kontrola kakvoće, tj. određen postotak ^{90}Y vezanog na ibritumomab. Uspješnost vezanja protutijela na Y-90 mora biti viša od 95% da bi se preparat primijenio.[9] Preparat je pohranjen u hladnjaku u bočici u kojoj je pripravljen u kontejneru od olovnog stakla. Prije primjene se u injekcijsku štrcaljku navukao potreban volumen priređenog radiofarmaka, čija aktivnost nije smjela prelaziti 1200 MBq.

Liječenje

Sedam dana prije i na dan primjene radioimunoterapije bolesnici su ambulantno uz premedikaciju paracetamolom, antihistaminikom i glukokortikoidom dobili rituksimab 250 mg/m^2 u infuziji tijekom 2 h. Unutar četiri sata nakon završetka druge infuzije rituksimaba dobili su intravenski ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan aktivnosti 15 MBq/kg ako su im trombociti bili iznad 150 x 10^9/l, odnosno 11 MBq/kg ako su im trombociti bili između 100 i 150 x 10^9/l, no ne više od 1200 MBq. Bolesnici su opservirani tijekom nekoliko sati i, ako nije bilo nuspojava, otpušteni u kućnu njegu s pismenom preporukom da tjedan dana nakon liječenja tijekom spolnih odnosa rabe prezervative, mokre sjedeći, nakon mokrenja ili stolice dva puta isperu zahod vodom, eventualno zaostalu mokraću pobrišu zahodskim papirom koji nakon toga treba baciti u zahod i isprati vodom iz kotlića, peru ruke nakon mokrenja, dolaze redovito na kontrole i idućih godinu dana izbjegavaju začeće.

Praćenje bolesnika i procjena ishoda

Bolesnicima je prvih 12 tjedana nakon provedenog liječenja kontrolirana krvna slika jedanput na tjedan, po potrebi češće. Svaka 4 tjedna kontrolirani su rutinski biokemijski parametri radi procjene unutarnjeg miljea, bubrežne i jetrene funkcije. U slučaju potrebe bolesnici su primali transfuzije i ostalu uobičajenu hematoonkološku potpornu i simptomatsku terapiju. Nakon tri mjeseca ponovljene su biopsija koštane srži i radiološke pretrage koje su na početku bile pozitivne. Potom su klinički i laboratorijski praćeni svaka tri mjeseca, a radiološka obrada i biopsije ponavljani su po potrebi.

Promatrani su sljedeći ishodi: toksičnost liječenja, odgovor na terapiju, preživljavanje i trajanje odgovora. Toksičnost i odgovor na liječenje procjenjivani su uobičajenim kriterijima.[14,15] Povoljnim odgovorom smatrali smo postizanje kompletne (KR) ili parcijalne remisije (PR). Trajanjem odgovora smatrali smo vrijeme od početka liječenja ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom do smrti bolesnika ili početka druge antilimfomske terapije.

Statistika

S obzirom na malen broj bolesnika, upotrijebljene su samo deskriptivne statističke metode.

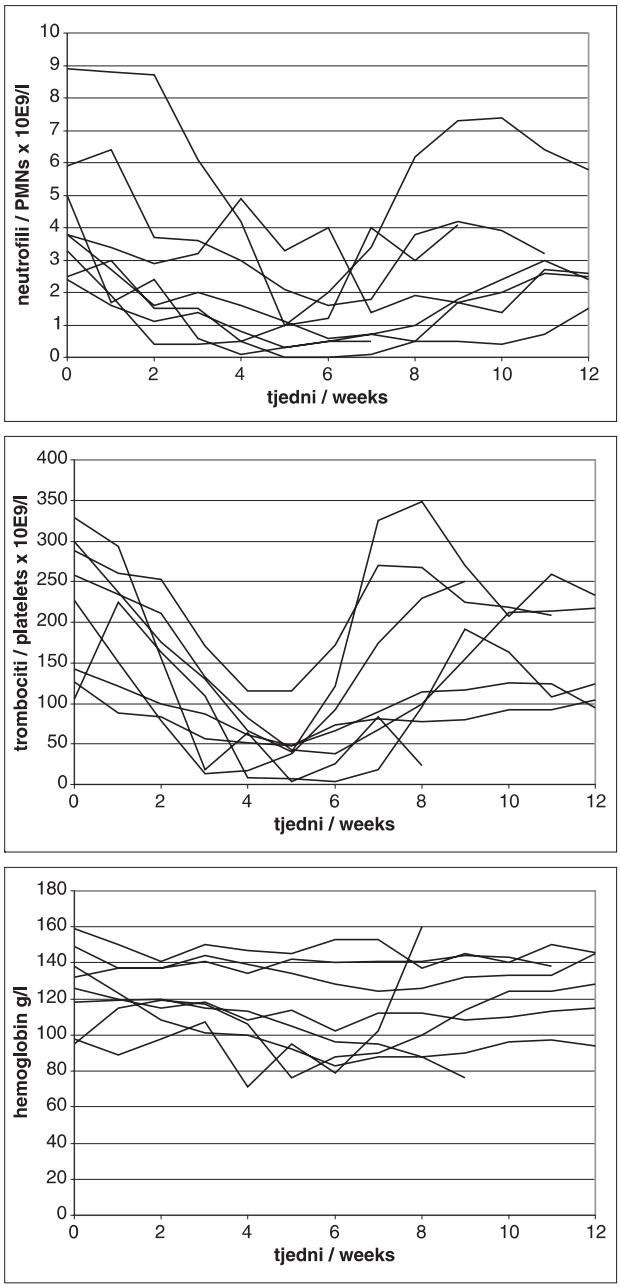
Rezultati

Priprema ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana

Radiokemijska čistoća lijeka pripremljena u nas bila je u rasponu od 95,48 do 99,42%, što je u skladu s dobrom radiokemijskom praksom i uputama proizvođača.[9]

Učinkovitost

Šest od 8 bolesnika odgovorilo je povoljno (75%), tri su postigla PR, a tri KR. Jedna bolesnica je umrla prije evaluacije, a kod druge je nakon početne redukcije tumorske mase za manje od tri mjeseca nakon liječenja došlo do progresije bolesti. Medijan praćenja preživjelih je 15 mjeseci, 5 je još živo, jedna bolesnica je umrla 2 mjeseca nakon početka liječenja od neutropenične sepse, a dvoje nakon 15 i 17 mjeseci od progresije limfoma. U tri bolesnika, jedne koja nije odgovorila, jednog koji je postigao KR i jednog koji je postigao PR, ponovno je 9, odnosno 12 mjeseci nakon liječenja ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom započeta citotoksična terapija. Nijedan od 4 bolesnika, koji su u času liječenja imala veliku tumorsku masu (čvor veći od 5 cm ili zahvaćenost koštane srži iznad 5%), odnosno srednji ili visok rizik po međunarodnome prognostičkom indeksu za folikularne lim-



Slika 1. *Kretanje krvnih slika bolesnika 12 tjedana nakon primjene ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana*

Figure 1. *Dynamics of patients' blood counts 12 weeks after treatment with ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan. PMNs = polymorphonuclears*

fome (FLIPI)[16] nije odgovorilo povoljno ili su ušli u relaps. Sva 4 bolesnika, koja u času liječenja nisu imala veliku tumorsku masu, odnosno su po FLIPI-u bila niskog rizika, i dalje su u remisiji. Sva tri bolesnika s FL-om 3. stupnja nisu odgovorila ili su ušla u relaps. Od 5 bolesnika s FL 1. ili 2. stupnja, svi su odgovorili na liječenje, a samo je jedan ušao u relaps. U 5 od 6 bolesnika, koji su povoljno odgovorili, odgovor je na ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan trajao duže od odgovora na prethodnu terapiju.

Toksičnost

Nije zabilježena nijedna akutna nuspojava primjene ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana.

Subakutna hematološka toksičnost bila je znatna (slika 1). U 5 bolesnika javila se teška neutropenija koja je trajala 2–4 tjedna i u 2 dovela do pojave teških infekcija. Jedna bolesnica je umrla od neutropenične sepse. U 3 bolesnika javila se teška trombocitopenija koja je trajala 3–5 tjedana i zbog koje su dobivali transfuzije trombocita. Teška anemija javila se u 3 bolesnika, 2 su dobila transfuziju eritrocita. Četiri od 5 bolesnika s teškim hematološkim nuspojavama imala su u času liječenja veliku tumorsku masu. U svih preživjelih krvna se slika oporavila unutar 11 tjedana od početka liječenja. Osim infekcija nije bilo drugih nehematoloških nuspojava.

Nisu opažene nikakve kronične nuspojave. U bolesnika, koji su nakon liječenja ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom zbog relapsa ili refraktorne bolesti dobili neku drugu kemoradioterapiju, nije zamijećena povećana učestalost ili težina hematoloških nuspojava. Bolesnica, koja je nakon radioimunoterapije autotransplantirana, normalno se oporavila.

Rasprava i zaključci

Liječenje radioimunoterapijom zahtijeva odličnu koordinaciju između hematologa, specijalista nuklearne medicine, radiobiologa, dobavljača lijeka i medicinskih sestara koje sudjeluju u liječenju. Usprkos svim teškoćama koje prate naše zdravstvo, ova terapija se još uvijek može primjenjivati u vrhunskoj kliničkoj ustanovi kao što je KBC Zagreb. Liječenje ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom može se uspješno provesti ambulantno pod uvjetom da su bolesnici dovoljno kooperativni i spremni pridržavati se navedenih pravila Europskog društva za nuklearnu medicinu usmjerenih ponajprije na sprečavanje prekomjernog izlaganja ionizirajućem zračenju članova obitelji liječenih bolesnika.[9,10]

Hematološka toksičnost liječenja je znatna. U većine bolesnika se javljaju teške hematološke nuspojave pa su tijekom prva tri mjeseca od primjene lijeka potrebne redovite tjedne kontrole. Naši bolesnici ušli su u aplaziju između 2. i 6. tjedna od početka liječenja, a citopenija je trajala 2 do 5 tjedana, što odgovara podacima iz literature prema kojima je najveći broj bolesnika citopeničan između 4. i 6. tjedna od primjene lijeka.[17] Nuspojave u bolesnika liječenih kemoradioterapijom nakon radioimunoterapije nisu bile češće ni jače nego što je uobičajeno, a jedna bolesnica je i uspješno autotransplantirana. To je također u skladu s podacima iz literature i pokazuje da beta-zračenje iz ^{90}Y nema trajnog učinka na koštanu srž.[18] Opažena učinkovitost ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana, 75% povoljnih odgovora prosječnog trajanja duljeg od 15 mjeseci, odgovara ili je čak nešto bolja od podataka iz literature.[11–13] Zbog malog broja bolesnika nismo mogli potvrditi opisanu razliku u trajanju PR i KR. Najmanje nuspojava i najdulji odgovor imali su bolesnici koji su u vrijeme primjene lijeka bili niskog rizika po FLIPI-u, odnosno imali malu tumorsku masu. To je u skladu s rezultatima drugih kliničkih istraživanja i upućuje na to da će se u budućnosti vjerojatno konsolidacija remisije ili liječenje ranog relapsa, a ne liječenje refraktorne uznapredovale bolesti, pokazati kao prave indikacije za radioimunoterapiju.[19,20]

Zaključno, možemo reći da je radiomunoterapija ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom djelotvoran oblik liječenja bolesnika s refraktornim FL-om ili FL-om u relapsu nakon imunokemoterapije koja sadržava rituksimab. Hematološka toksičnost je znatna, a najbolji učinci postižu se u bolesnika niskog rizika s malenom tumorskom masom. Osnovni čimbenik, koji u nas ograničava primjenu ove vrste liječenja, jest izrazito visoka cijena (oko 20.000 eura).

Rad je pomognut sredstvima znanstvenih projekata 108007 i 108511 Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske. ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan donirao je Schering d.o.o.

Zahvala

Zahvaljujemo dr. Petru Vitezici i dr. Vlasti Hlebec iz Scheringa d.o.o. bez čije inicijative i truda naši bolesnici ne bi nikada dobili Zevalin®.

LITERATURA

1. *Nathwani BN, Harris NL, Weisenburger D i sur*. Follicular lymphoma. U: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ur. WHO classification of tumours. Tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2001, str. 162–7.
2. *Jakić-Razumović J, Aurer I*. The World Health Organisation classification of lymphomas. Croat Med J 2002;43:527–34.
3. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. Blood 1997;89:3909–18.
4. *Reff ME, Carner K, Chambers KS i sur*. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83: 435–45.
5. *Evans LS, Hanckock BW*. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003;362: 139–46.
6. *Aurer I, Mitrović Z, Radman I i sur*. Rituksimab u liječenju indolentnih neHodgkinovih limfoma. Liječ Vjesn 2004;126:307–11.
7. *White CA*. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: focus on 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). J Exp Therap Oncol 2004;4:305–16.
8. *Lemieux B, Coiffier B*. Radio-immunotherapy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Baill Best Pract Clin Haematol 2005;18:81–95.
9. *Wagner HN jr, Wiseman GA, Marcus CS i sur*. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. J Nucl Med 2002;43:267–72.
10. *Hagenbeek A, Lewington V*. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in lymphoma. Ann Oncol 2005;16:786–92.
11. *Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI i sur*. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262–9.
12. *Gordon LI, Molina A, Witzig T i sur*. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. Blood 2004;103:4429–31.
13. *Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS i sur*. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 2002;99:4336–42.
14. http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html
15. *Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B i sur*. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244–53.
16. *Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P i sur*. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258–65.
17. *Witzig TE, White CA, Gordon LI i sur*. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:1263–1270.
18. *Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC i sur*. Antilymphoma treatments given subsequent to yttrium-90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. Clin Lymphoma 2004;5:202–4.
19. *Gregory SA*. Selecting patients for treatment with ^{90}Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Semin Oncol 2003;30(6 Suppl 17):17–22.
20. *Kaminski MS, Tuck M, Estes J i sur*. ^{131}I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N Engl J Med 2005;352:441–9.

Pregled
Review

SRČANOŽILNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

CARDIOVASCULAR DISEASES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

PETAR KES, BRUNA BRUNETTA, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ*

Deskriptori: Kardiovaskularne bolesti – etiologija; Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Rizični činitelji

Sažetak. Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s kroničnim bolestima bubrega, ali i u bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega. U obje je skupine bolesnika učestalost srčanožilnih bolesti značajno povećana u odnosu prema općoj populaciji. Osim dobro poznatih činitelja rizika prisutnih u općoj populaciji, rizik od razvoja ateroskleroze je u bolesnika nakon transplanatcije bubrega dodatno povećan prethodnom uremijom i dijalizom, kao i uporabom imunosupresivnih lijekova. Šećerna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, pušenje, hiperhomocisteinemija, hiperuricemija, poremećaji koagulacije, povećana izraženost athezijskih molekula, trajna upala, učestale infekcije i debljina značajno povećavaju rizik od razvoja ateroskleroze u transplantiranih bolesnika. Sve više dokaza govori u prilog značajnom smanjivanju rizika od razvoja srčanožilnih bolesti uz strogu kontrolu promjenjivih činitelja rizika. Bolesnici trebaju biti dobro educirani, a potreba njihove suradljivosti treba se neprestano naglašavati. Novi imunosupresijski protokoli teže individualnomu pristupu svakom bolesniku uz prihvaćanje njegovih promjenjivih i nepromjenjivih činitelja rizika radi smanjivanja učestalosti srčanožilnih bolesti nakon transplantacije, poboljšanja preživljenja presatka i ukupnog preživljenja.

Descriptors: Cardiovascular diseases – etiology; Kidney transplantation – adverse effects; Risk factors

Summary. Cardiovascular complications represent the leading cause of mortality in renal transplant recipients, with ischemic heart disease accounting for more than 50% of deaths. Besides the well known risk factors that affect the general population, risk for development of atherosclerosis in renal transplant patients is further increased by previous uremia and dialysis, as well as by the use of immunosuppressive agents. Diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, smoking, hyperhomocysteinemia, hyperuricemia, coagulation abnormalities, increased expression of cell adhesion molecules, persistent inflammation, frequent infections and obesity all increase the risk for developemnt of atherosclerosis in transplanted patients. There is a growing body of evidence suggesting that the risk of cardiovascular disease falls significantly with smoking cessation, reduction of alcohol consumption, reduction of excessive weight, and appropriate and aggressive control of blood pressure and dyslipidemia. Patients should be instructed, and every effort should be invested to increase their compliance with the modified lifestyle and drug adherence. Novel immunosuppressive regimens tend to decrease the risk of atherosclerosis by being individualized according to the characteristics of the particular patient.

Liječ Vjesn 2006;128:228–232

Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s kroničnim bolestima bubrega, ali i u bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega. U obje je skupine bolesnika učestalost srčanožilnih bolesti značajno povećana u odnosu prema općoj populaciji.

Prevalencija i incidencija srčanožilnih bolesti nakon transplantacije bubrega

Iako bolesnici nakon transplantacije bubrega imaju značajno bolje preživljenje od bolesnika koji se liječe dijalizom,[1] primateljima bubrega smrtnost je 4 puta veća od one u općoj populaciji.[2] Upravo su srčanožilne bolesti najčešći uzrok smrti u transplantiranih bolesnika, čineći 35–50% svih uzroka smrti, a javljaju se bar 2 puta češće nego u općoj populaciji.[2–6] Uvođenje ciklosporina značajno je poboljšalo preživljenje presatka, pa većina primatelja bubrega umire s funkcionalnim presatkom.[3,5] Od smrti s funkcionalnim presatkom, više od polovice odnosi se na ishemijsku bolest srca (IBS) i ostale vaskularne bolesti.[3] Rizik od smrti zbog ishemijske bolesti srca 6,4 puta je veći u bolesnika koji nemaju šećernu bolest, a čak 20,8 u primatelja bubrega sa šećernom bolesti u dobi od 55 do 64 godine, u usporedbi s općom populacijom. Rizik od angine pektoris povećan je 12–16 puta u transplantiranih bolesnika u dobi između 40–49 godina i 34 puta u onih između 60–69 godina.[7] Navedeni podaci jasno pokazuju da su glavna prijetnja primateljima transplantiranog bubrega srčanožilne bolesti.

Činitelji rizika u nastanku srčanožilnih bolesti

Činitelji rizika od razvoja aterosklerotske vaskularne bolesti u općoj populaciji prisutni su i u transplantiranih bolesnika i vjerojatno pridonose progresiji bubrežne bolesti.[8] Osnovna bubrežna bolest nerijetko je posljedica same va-

* **Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; Bruna Brunetta, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. P. Kes, Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: kespetar@net.hr

Primljeno 6. rujna 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

skularne bolesti (npr. hipertenzivna nefroskleroza). Osim toga, bubrežni bolesnici imaju nekoliko poremećaja koji su posljedica poremećenog rada bubrega i koji pridonose razvoju i progresiji SŽB-a. Imunosupresivna terapija nakon transplantacije bubrega ima potencijalno negativan učinak na srčanožilni sustav. Prethodne bolesti, i u različitoj mjeri sadašnje stanje koje može uključivati poremećenu bubrežnu funkciju, povrat osnovne bolesti, proteinuriju, upalu, infekcije, imunosupresiju i drugu terapiju, modificiraju tradicionalne činitelje rizika od razvoja SŽB-a u primatelja bubrega. Nedavno je dokazano da uključivanje isključivo tradicionalnih činitelja rizika u značajnoj mjeri podcjenjuje stvarnu učestalost ishemijske bolesti srca u transplantiranih bolesnika.[9]

Pretkazatelji SŽB-a u općoj populaciji uključuju nepromjenjive činitelje poput dobi, spola i nasljednih činitelja te brojne više ili manje promjenjive činitelje rizika poput debljine, pušenja, hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije i hiperhomocistinemije. Bolje razumijevanje patogenetske uloge navedenih činitelja rizika i razvoj lijekova s manje izraženim neželjenim pojavama liječenja omogućili bi modifikaciju činitelja rizika srčanožilnih bolesti i smanjivanje smrtnosti.[10] Ovaj članak bavi se ponajprije nekima od promjenjivih činitelja rizika SŽB-a u primatelja transplantiranog bubrega.

Dislipidemija

Bubrežna je bolest povezana sa značajnim poremećajima metabolizma lipoproteina.[11] Hiperlipidemija transplantiranih bolesnika dobro je poznata. Činitelji koji utječu na razvoj posttransplantacijske hiperlipidemije uključuju dob, težinu, predtransplantacijski profil lipida te prisutnost proteinurije i disfunkcije presatka. Imunosupresivni lijekovi važni su činitelji koji pridonose posttransplantacijskoj dislipidemiji.[12] Povišen ukupni i LDL-kolesterol javljaju se u 60%, a hipertrigliceridemija u 35%, dok je nizak HDL-kolesterol prisutan u samo 15% transplantiranih.[11] U prospektivnoj studiji u bolesnika liječenih ciklosporinom i kortikosteroidima dokazan je porast ukupnog, LDL i HDL-kolesterola tijekom vremena, dok je razina triglicerida ostala nepromijenjena.[13,14] Povišena koncentracija LDL-kolesterola podložnog oksidaciji povezana je s povećanom sklonosti aterogenezi.[12] Čini se da i ciklosporin i takrolimus potiču oksidaciju LDL-kolesterola,[15] ali takrolimus ima slabije izražen učinak na profil lipida u odnosu prema ciklosporinu.[16] Sirolimus je, s druge strane, dobro poznat zbog svog učinka na hipertrigliceridemiju.[17]

Lipoprotein(a) (Lp(a)) činitelj je rizika od razvoja aterosklerotske vaskularne bolesti u općoj populaciji. Njegov specifični apoprotein, apo(a), pokazuje strukturnu homologiju s plazminogenom te lp(a) može inhibirati fibrinolizu. Veličina apo(a) određena je genski, a porast koncentracije u plazmi obrnuto je proporcionalan s veličinom apo(a). Lp(a) je često povišen u bubrežnih bolesnika.[18] Prospektivnim je studijama dokazano smanjivanje koncentracije Lp(a) nakon transplantacije.[15,19] Smanjivanje koncentracije Lp(a) ovisi o fenotipu apo(a), predtransplantacijskoj koncentraciji Lp(a), a pod utjecajem je i funkcije presatka i proteinurije.[19] Smatra se da je porast Lp(a) u bolesnika liječenih ciklosporinom u odnosu na azatioprin[20] uzrokovan inhibitornim učinkom azatioprina na metabolizam Lp(a).[19]

Nekoliko je velikih studija s dugotrajnim praćenjem prije doba statina upućivalo na povezanost poremećaja lipida, SŽB-a i smrtnosti. Primjerice, Kasiske je potvrdio da je hiperkolesterolemija povezana s posttransplantacijskom vaskularnom bolesti.[21] U daljnjim je studijama samo HDL bio neovisno povezan s IBS-om.[22] Koncentracija kolesterola viša od 4,6 mmol/l povezana je s 2,3 puta povećanim rizikom od posttransplantacijskog SŽB-a.[23] Aakus je izvijestio o neovisnoj povezanosti između IBS-a i ukupnog kolesterola,[7] dok je Roodant pokazao u retrospektivnoj studiji s praćenjem dužim od 5 godina da je ukupan kolesterol godinu dana nakon transplantacije neovisan pretkazatelj koji utječe na sve srčanožilne događaje, uključujući preživljenje bolesnika.[24] Rezultati ALERT studije (od engl. Assessment of Lescol in Renal Transplant) pokazuju da fluvastatin značajno smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u primatelja bubrežnog presatka. Treba naglasiti da je u dugotrajnom praćenju (5–6 godina) smanjivanje LDL-kolesterola u skupini liječenoj fluvastatinom bilo povezano sa smanjenim rizikom od razvoja nefatalnog infarkta miokarda i smrti zbog srčanožilnih bolesti, produljenjem vremena do prvog znaka srčane bolesti, ali bez smanjivanja potrebe za koronarnim intervencijama.[25–27]

Do danas nije potvrđeno da smanjivanje lipida smanjuje učestalost SŽB-a u transplantiranih bolesnika. Postoji nekoliko opcija za intervenciju. Prilagodba imunosupresije s ukidanjem ili snižavanjem doze ciklosporina ili kortikosteroida te terapija inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima) popravlja profil lipida.[12,16] Statini se učestalo rabe, a njihov učinak osim smanjivanja lipida čini ih zanimljivim u liječenju transplantiranih bolesnika. Čekaju se rezultati velikih randomiziranih studija koje su u tijeku.

Šećerna bolest

Šećerna bolest je vodeći uzrok završnog zatajenja bubrežne funkcije u zapadnim zemljama. Dijabetička nefropatija povezana je s povećanim pobolijevanjem i smrtnosti od SŽB-a u svim stadijima bolesti. I u asimptomatskih dijabetičara koji su kandidati za transplantaciju, koronarografijom se otkriva stenoza koronarnih krvnih žila veća od 50% u više od polovice kandidata.[28] Dijabetičari su najrizičnija skupina bubrežnih bolesnika, sa značajno češćom dijagnozom IBS-a prije započinjanja dijalize.[29] Patološki nalaz koronarografije može predvidjeti velike srčanožilne događaje nakon transplantacije. Preživljenje transplantiranih bolesnika s dijabetesom u odnosu na bolesnike dijabetičare liječene dijalizom veće je nego u općoj populaciji bubrežnih bolesnika. Treba naglasiti da dijabetičari imaju najlošije preživljenje u svim oblicima nadomještanja bubrežne funkcije u odnosu na druge skupine bolesnika.[1] Zbog toga se treba zalagati da transplantacija bubrega bude terapija prvog odabira za sve dijabetičare sa zatajenjem bubrega.

Simultana transplantacija bubrega i gušterače smanjuje smrtnost u bolesnika s dijabetesom tipa 1 u odnosu na transplantaciju samog bubrega.[30–32] Smrtnost od SŽB-a se smanjuje, a funkcija lijeve klijetke značajno poboljšava nakon transplantacije.[32] Uspostavljanje normoglikemije moglo bi biti najvažniji činitelj poboljšanja prognoze u toj skupini bolesnika.

Arterijska hipertenzija

Hipertenzija je najsnažniji pretkazatelj SŽB-a u općoj populaciji i često je povezana s ostalim činiteljima rizika od SŽB-a. Između 60 i 100% bubrežnih bolesnika ima hipertenziju.[10] Predtransplantacijska hipertenzija je snažan pretkazatelj posttransplantacijske hipertenzije. Prepoznato je nekoliko dodatnih činitelja koji pridonose hipertenziji.[33] Čini se da ulogu imaju genski činitelji.[34] Učestalost posttran-

splantacijske hipertenzije je u ciklosporinskoj eri porasla s 50% na 70–90%.[33,35] Kortikosteroidi uzrokuju hipertenziju u oko 15% bolesnika, a njihovo izbacivanje iz imunosupresijskog protokola ublažava hipertenziju.[36] Izgleda da takrolimus i ciklosporin imaju sličan utjecaj na hipertenziju nakon transplantacije.[16] Ambulantno praćenje tlaka može pokazati poremećaj dnevnog ritma, koji se nalazi u 94,5% bolesnika s kroničnom nefropatijom presatka.[37] Posttransplantacijska hipertenzija može biti povezana s hiperlipidemijom, IBS-om i zatajenjem presatka, a neovisan je činitelj rizika od razvoja SŽB-a.[7] Liječenje hipertenzije treba biti agresivno s ciljnim vrijednostima krvnog tlaka ispod 130/80 mmHg.[10,33] Bolesnici s proteinurijom mogu imati koristi od uporabe inhibitora angiotenzin konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora. Kardioprotektivni učinak beta-blokatora veći je od mogućih metaboličkih poremećaja uzrokovanih njihovom primjenom.[33]

Metabolički sindrom

Metabolički sindrom uključuje debljinu, hipertenziju, inzulinsku rezistenciju/poremećenu toleranciju glukoze/dijabetes te poremećaj lipida s hipertrigliceridemijom i niskom koncentracijom HDL-kolesterola.[38] Sindrom snažno korelira s vaskularnim bolestima u općoj populaciji.[38] Inzulinska rezistencija i slični poremećaji lipida prisutni su i u bubrežnih bolesnika. Nakon transplantacije, imunosupresivni lijekovi, osobito kortikosteroidi, mogu dalje pogoršati navedene metaboličke poremećaje.

Debljina

Debljina je davno prepoznata kao važan činitelj rizika od razvoja SŽB-a u općoj populaciji, većinom zbog poticanja ostalih činitelja rizika poput hipertenzije i inzulinske rezistencije.[38] Smatra se da je učestalost debljine u bolesnika na dijalizi 14 do 26%, ovisno o definiciji.[23,35,39] Dobitak na težini veći od 10% nakon transplantacije javlja se u gotovo 2/3 bolesnika, a povezan je i s demografskim činiteljima te uzrokuje porast kolesterola i triglicerida u serumu.[39] Učestalost debljine se između jedne i dvije godine nakon transplantacije kreće između 28 i 48%.[23,35,39] Adipozni primatelji bubrega imaju povećan rizik od pobolijevanja i smrtnosti. Češće su postoperativne komplikacije, a povećan je i rizik od razvoja posttransplantacijskog dijabetesa (12% vs. 2%).[40] Debljina s indeksom tjelesne mase (BMI)>30 kg/m^2 povezana je sa smanjenim preživljenjem i povećanom učestalosti IBS-a.[40] Prekomjerna tjelesna težina (BMI>25 kg/m^2) povezana je s 2–3 puta povećanim rizikom od IBS-a[23] i dvostruko većim rizikom od gubitka presatka i smrti.[41]

Poremećaj tolerancije glukoze i poslijetransplantacijski dijabetes

Dijabetogeni učinak kortikosteroidne terapije dobro je poznat i ponajprije posredovan poticanjem inzulinske rezistencije.[42] I ciklosporin i takrolimus imaju nepovoljan učinak na inzulin i metabolizam glukoze, pri čemu takrolimus ima veći dijabetogeni potencijal.[16,42] Inzulinska rezistencija i poremećena tolerancija glukoze često su prisutni u transplantiranih bolesnika.[35,43] Kada je inzulinska rezistencija povezana s poremećenom sekrecijom inzulina, razvija se posttransplantacijski dijabetes melitus (PTDM).[43] Deset tjedana nakon transplantacije 52% bolesnika ima intoleranciju glukoze. Dob, nasljedni činitelji, doza kortikosteroida, hipertrigliceridemija, povišen apoB i 2-satna koncentracija inzulina neovisno su povezani s navedenim poremećajima, povezujući na taj način poremećenu toleranciju glukoze i PTDM s metaboličkim sindromom.[43] Učestalost PTDM-a nakon uvođenja ciklosporina iznosi 8–18%, s najčešćim očitovanjem simptoma tijekom prva tri mjeseca nakon transplantacije.[42] Prema nedavnoj studiji, postoji mogućnost da rizik od PTDM-a kontinuirano raste nakon transplantacije, a učestalost se od 1995. godine udvostručila (5,9% vs. 10,5% nakon 1 godine, i 8,8% vs. 16,9% nakon 3 godine).[44] Smatra se da su steroidi odgovorni za 10%, a ciklosporin za dodatnih 5%.[36] Kao i kod poremećene tolerancije glukoze, starija dob, više doze steroida i pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti predstavljaju činitelje rizika od razvoja PTDM-a.[42] PTDM je povezan s više nego dvostrukim povećanjem rizika od IBS-a, ali i višim kolesterolom i trigliceridima te nižim HDL-kolesterolom, glavnim pretkazateljima IBS-a.[22] Izvješća o posljedicama PTDM-a na preživljenje i na SŽB se razlikuju. Primjerice, Miles je našao da je 12-godišnje ukupno preživljenje bilo jednako u bolesnika s PTDM-om i u kontrola (71% vs. 74%).[45] Ravanur je pronašao manje 10-godišnje preživljenje bolesnika s PTDM-om u odnosu na one bez dijabetesa (49% vs. 75%). Razlika se odnosila samo na bolesnike mlađe od 55 godina, za koje je PTDM bio povezan s 2,54 puta većim rizikom od smrti.[46]

Liječenje PTDM-a može uključivati modifikaciju imunosupresije sa smanjivanjem ili izostavljanjem steroida i inhibitora kalcineurina. Postizanje optimalne metaboličke kontrole oralnim hipoglikemicima i ako je potrebno inzulinom, iako nije jasno dokumentirano u primatelja bubrega, zacijelo je jednako važno kao i u ostalih bolesnika sa šećernom bolesti.[42]

Poremećaj fibrinolize

Poremećena fibrinoliza povezana je s povećanom smrtnosti od srčanožilnih bolesti. PAI-1 je specifični inhibitor fibrinolitičkog sustava, a povišena razina PAI-1 povezana je s poremećenom fibrinolizom, povećanim rizikom od tromboze i SŽB-a u općoj populaciji. Povišen PAI-1 povezan je s ostalim značajkama metaboličkog sindroma poput debljine, hipertrigliceridemije i hiperinzulinemije s dijabetesom, time povezujući poremećenu fibrinolizu sa sindromom inzulinske rezistencije. Poremećena fibrinoliza i povišen PAI-1 često se nalaze u primatelja bubrega.[35,47,48] Čini se da poremećaju fibrinolize pridonose i ciklosporin i kortikosteroidi.[47,48] Hiperkolesterolemija, debljina i dijabetes potaknut steroidima mogu potaknuti porast aktivnosti PAI-1 u bolesnika liječenih ciklosporinom. Konverzija s ciklosporina na azatioprin, kao i ukidanje steroida dovodi do normalizacije fibrinolize i snižavanja razine PAI-1.[49,50] Prisutnost poremećene fibrinolize zajedno s ostalim značajkama metaboličkog sindroma bila je povezana s lošim ishodom nakon transplantacije.[47]

Pušenje

Pušenje povećava rizik od SŽB-a u općoj populaciji. Nekoliko je studija pokazalo povećanje rizika od SŽB-a i smrtnosti u pušača primatelja bubrega.[51,52] Pušenje ima negativan učinak na preživljenje istovjetan učinku dijabetesa.[51] Teški pušači (više od 25 pakovanja cigareta na godinu) u vrijeme transplantacije imaju 1,42 puta povećan rizik od smrtnosti i 2,14 puta povećan rizik od SŽB-a.[52] Takav učinak nije uočen u onih koji su prestali pušiti više od 5 godina prije transplantacije. Prestanak pušenja treba zagovarati u svih bubrežnih bolesnika.

Homocistein

Umjerena hiperhomocisteinemija neovisan je pretkazatelj aterosklerotske vaskularne bolesti u općoj populaciji. Hiperhomocisteinemija se razvija paralelno s padom glomerularne filtracije.[53] Nakon transplantacije ukupni se homocistein (tHcy) smanjuje, ali ne normalizira.[54] Nije sigurno da ciklosporin pridonosi porastu tHcy nakon transplantacije.[53–56] Bolesnici liječeni takrolimusom nisu imali značajno različit tHcy u odnosu na one liječene ciklosporinom.[57] Interesantna je povezanost povišenog PAI-1 i tHcy. Povišen tHcy je pronađen u bolesnika s polimorfizmom gena za 5,10-metilentetrahidrofolat, ali u bolesnika nakon transplantacije nije pronađena povećana zastupljenost navedenog polimorfizma.[58] Hiperhomocisteinemija povezana je s gotovo trostrukim rizikom od razvoja novog ili pogoršanja postojećeg SŽB-a u bubrežnih bolesnika.[59] Nedavno je tHcy povezan s 1,06 puta povećanim rizikom od razvoja SŽB-a.[55] Serumski kreatinin također je neovisno povezan sa SŽB-om (relativni rizik 1,34), a glavna je odrednica razine tHcy.[56] Dvije studije nisu uspjele pokazati povezanost hiperhomocisteinemije i preživljenja presatka ili primatelja.[60,61]

Farmakološke doze folne kiseline, zajedno s vitaminima B_6 i B_{12}, mogu učinkovito reducirati hiperhomocisteinemiju u primatelja bubrega.[57,59] Također je nakon dva mjeseca terapije smanjena i razina PAI-1.[58] Potencijalnu dobrobit nadomještanja vitamina u bolesnika nakon transplantacije bubrega i učinak na SŽB tek treba utvrditi.

Proteinurija

Proteinurija je činitelj rizika ne samo za progresiju bubrežne bolesti, već i za SŽB.[8] U bolesnika nakon transplantacije bubrega proteinurija je predznak lošeg ishoda.[62,63] Proteinurija godinu dana nakon transplantacije dvostruko povećava rizik od smrtnosti u transplantiranih bolesnika.[63]

Hipertrofija lijeve klijetke

Hipertrofija lijeve klijetke (HLK) prisutna je u većine bolesnika koji započinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije i povezana je s lošim ishodom. Činitelji rizika od HLK uključuju anemiju, hipertenziju, hipoalbuminemiju, ishemijsku bolest srca i volumno opterećenje.[10,64] Vrijeme na dijalizi također može utjecati na razvoj HLK.[65] Transplantacija bubrega dovodi do povlačenja HLK usporedo s normalizacijom krvnog tlaka. Regresija HLK nastavlja se tijekom prve dvije godine nakon transplantacije. Starija dob i hipertenzija mogu usporiti taj proces.[66] Bolesnici s ACE-DD-genotipom skloni su HLK nakon transplantacije i u njih inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze (ACE-I) neće biti učinkoviti, neovisno o kontroli krvnog tlaka.[67] Nasuprot tomu, Nakayama i sur. navode značajno smanjivanje indeksa mase lijeve klijetke u bolesnika s ACE-DD-genotipom uz terapiju ACE-I.[68] U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji s podjednako dobro kontroliranim krvnim tlakom, nije bilo razlike u poboljšanju HLK između bolesnika liječenih ACE-I lizinoprilom i onih liječenih blokatorom kalcijevih kanala nifedipinom.[69] Prisutnost HLK, kao i dilatacija klijetki ili slaba sistolička funkcija prije transplantacije, pretkazuju povećanu smrtnost nakon transplantacije bubrega tijekom 7,5-godišnjeg praćenja, dok ostali tradicionalni činitelji rizika poput hipertenzije, hiperlipidemije i pušenja nisu pokazali takvu povezanost. Na ultrazvuku srca učinjenom 4 mjeseca nakon transplantaciji, samo je HLK imala snažnu povezanost s lošom prognozom tijekom praćenja.[70] Prevencija razvoja HLK optimalnim liječenjem hipertenzije, po mogućnosti uporabom ACE-I tijekom bubrežne bolesti, kontrola anemije i volumnog opterećenja mogu povoljno djelovati na reduciranje SŽB-a nakon transplantacije bubrega.

Vrijeme provedeno na dijalizi

Srčanožilne bolesti napreduju s trajanjem dijalize, što je osobito izraženo u dijabetičara. Predtransplantacijska vaskularna bolest najjači je pretkazatelj posttransplantacijskog SŽB-a.[21] Prema tome bi valjalo očekivati da trajanje dijalize prije transplantacije utječe na pobolijevanje i smrtnost od SŽB-a nakon transplantacije. Ipak, vrijeme provedeno na dijalizi negativno utječe na preživljenje bolesnika nakon transplantacije u nekim,[65] ali ne svim studijama.[2]

Zaključak

Srčanožilne bolesti vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti bolesnika nakon transplantacije bubrega. Uzme li se u obzir značajno veća učestalost SŽB-a u bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta nekom od metoda dijalize, jasno je da transplantacija treba predstavljati metodu odabira u svih kandidata koji nemaju kontraindikacije za transplantaciju. Poslijetransplantacijska skrb treba uključivati strogu kontrolu činitelja rizika od razvoja SŽB-a, uz održavanje optimalne funkcije presatka i dobru suradnju nefrologa i kardiologa.

LITERATURA

1. *Kes P, Druško Đ, Rupčić V*. Cardiovascular complications in end-stage renal disease and in hemodialysis patients. Acta Med Croat 1996;50: 199–208.
2. *Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ i sur*. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1672–9.
3. *Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L i sur*. Ischemic heart disease – major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. Transplantation 1995;60:451–7.
4. *Kes P, Druško Đ, Dujmović V*. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. Nephrology 1997;3(Suppl 1):158.
5. *Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA i sur*. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 2000;57:307–13.
6. *van Dijk PCW, Jager KJ, de Charro F i sur*. Renal replacement therapy in Europe: The results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1120–9.
7. *Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE*. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14: 648–54.
8. *Kes P, Ljutić D*. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
9. *Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J*. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1735–43.
10. *Levey AS, Beto JA, Coronado BE i sur*. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998;32:853–906.
11. *Kes P*. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. Acta Med Croatica 2001;55:177–86.
12. *Massy ZA, Kasiske BL*. Post-transplant hyperlipidemia: Mechanisms and management. J Am Soc Nephrol 1996;7:971–7.
13. *Dimény E, Wahlberg J, Lithell H, Fellström B*. Hyperlipidemia in renal transplantation-risk factor for long-term graft outcome. Eur J Clin Invest 1995;25:574583.
14. *Schena A, Di Paolo S, Morrone LF i sur*. Are lipid-dependent indicators of cardiovascular risk affected by renal transplantation? Clin Transplant 2000;14:139–46.
15. *Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G i sur*. Calcineurin inhibitors enhance low-density lipoprotein oxidation in transplant patients. Kidney Int 1999;56(Suppl 71):S137–S140.

16. *Henry ML*. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles. Clin Transplant 1999;13:209–20.
17. *Brattstrom C, Wilczek H, Tyden G i sur*. Hyperlipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus (rapamycin). Transplantation 1998;65:1272–4.
18. *Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H*. Lipoprotein(a) in renal disease. Am J Kidney Dis 1996;27:125.
19. *Kerschdorfer L, Konig P, Neyer U i sur*. Lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation: A prospective evaluation after 4 years of follow-up. Atherosclerosis 1999;144:381–91.
20. *Webb AT, Reaveley DA, O'Donell M i sur*. Does cyclosporin increase lipoprotein(a) concentrations in renal transplant recipients? Lancet 1993; 341:268–70.
21. *Kasiske BL*. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. Am J Med 1988;84:985–92.
22. *Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA i sur*. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996;7:158–65.
23. *Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P*. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. Int Urol Nephrol 1998;30: 777–88.
24. *Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R i sur*. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. Transplantation 2000; 69:1704–10.
25. *Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG i sur*. Effect of fluvastatin on renal end points in the assessment of Lescol in renal Transplantation (ALERT) study. Kidney Int 2004;66:1549–55.
26. *Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG i sur*. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–31.
27. *Holdaas H, Fellstrom B, Cole E i sur*. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. Am J Transplant 2005;5:2929–36.
28. *Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W*. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant candidates. Am J Kidney Dis 1997; 29:601–7.
29. *Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS i sur*. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. Diabetologia 1997;40:1307–12.
30. *Tyden G, Tollemar J, Bolinder J*. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. Clin Transplant 2000;14:505–8.
31. *Becker BN, Brazy PC, Becker YT i sur*. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000;57:2129–35.
32. *La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V i sur*. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. Kidney Int 2001; 60:1964–71.
33. *Kes P, Druško Đ, Šefer S*. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
34. *Abdi R, Tran TB, Zee R i sur*. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. Transplantation 2001;72:726–9.
35. *Dimeny E, Fellstrom B*. Metabolic abnormalities in renal transplant recipients: Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction? Nephrol Dial Transplant 1997;12:21–4.
36. *Veenstra DL, Best JH, Hornberger J i sur*. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1999;33:829–39.
37. *Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM i sur*. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 37:1170–6.
38. *Reaven GM*. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–607.
39. *Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR i sur*. Factors influencing weight gain after renal transplantation. Transplantation 1993;56:822–7.
40. *Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M i sur*. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? Transplantation 1997; 64:599–604.
41. *Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R i sur*. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999;68:1294–7.
42. *Jindal RM, Hjelmesaeth J*. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. Transplantation 2000;70(Suppl 11):S58–S63.
43. *Hjelmesaeth J, Hartmann A, Midtvedt K i sur*. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16: 1047–52.
44. *Cosio FG, Pesavento TE, Osei K i sur*. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int 2001;59:732–7.
45. *Miles AM, Sumrani N, Horowitz R i sur*. Diabetes mellitus after renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? Transplantation 1998;65:380–4.
46. *Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB i sur*. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. Clin Transplant 2001;15:89–94.
47. *Patrassi GM, Sartori MT, Rigotti P i sur*. Reduced fibrinolytic potential one year after kidney transplantation: Relationship to long-term steroid treatment. Transplantation 1995;59:1416–20.
48. *Verpooten GA, Cools FJ, van der Planken MG i sur*. Elevated plasminogen activator inhibitor levels in cyclosporin-treated renal allograft recipients. Nephrol Dial Transplant 1996;11:347–51.
49. *van den Dorpel MA, Veld AJ, Levi M i sur*. Beneficial effects of conversion from cyclosporine fibrinolysis in renal transplant recipients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1555–8.
50. *Sartori MT, Patrassi GM, Rigotti P i sur*. Improved fibrinolytic capacity after withdrawal of steroid immunosuppression in renal transplant recipients. Transplantation 2000;69:2116–21.
51. *Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE i sur*. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. Clin Transplant 1999; 13:336–41.
52. *Kasiske BL, Klinger D*. Cigarette smoking in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11:753–9.
53. *Kes P*. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal failure. Acta Med Croat 2000;53:175–181.
54. *Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J i sur*. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. Kidney Int 1998; 54:1380–4.
55. *Ducloux D, Motte G, Challier B i sur*. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. J Am Soc Nephrol 2000;11:134–7.
56. *Bostom AG, Kronenberg F, Gohh RY i sur*. Chronic renal transplantation: A model for the hyperhomocysteinemia of renal insufficiency. Atherosclerosis 2001;156:227–30.
57. *Fernandez-Miranda C, Gomez P, Diaz-Rubio P i sur.* Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy: Effect of treatment with folic acid. Clin Transplant 2000;14:110–4.
58. *Marcucci R, Fedi S, Brunelli T i sur*. High cysteine levels in renal transplant recipients: relationship with hyperhomocysteinemia and 5,10-MTHFR polymorphism. Transplantation 2001;71:746–51.
59. *Bostom AG*. Homocysteine: »Expensive creatinine« or important, modifiable risk factor for arteriosclerotic outcomes in renal transplant recipients? J Am Soc Nephrol 2000;11:149–51.
60. *Dimeny E, Hultberg B, Wahlberg J i sur*. Serum total homocysteine concentration does not predict outcome in renal transplant recipients. Clin Transplant 1998;12:563–8.
61. *Hagen W, Fodinger M, Heinz G i sur*. Effect of MTHFR genotypes and hyperhomocysteinemia on patient and graft survival in kidney transplant recipients. Kidney Int 2001;59(Suppl 78):S253–S257.
62. *Perez-Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia Falcon T, Valdes F*. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. Transplantation 1999;67:561–8.
63. *Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J i sur*. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001;72:438–44.
64. *Kes P, Brunetta B*. Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega? Liječ Vjesn 2002;124:225–7.
65. *Cosio FG, Alamir A, Yim S i sur*. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. Kidney Int 1998;53: 767–72.
66. *Rigatto C, Foley RN, Kent GM i sur*. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. Transplantation 2000;70: 570–5.
67. *Hernandez D, Lacalzada J, Salido E i sur*. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: Role of ACE gene polymorphism. Kidney Int 2000;58:889–97.
68. *Nakayama M, Nakano H, Tsuboi N i sur*. The effect of angiotensin receptor blockade ARB on the regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: comparison between patients with D allele and non-D allele ACE gene polymorphism. Clin Nephrol 2005;64:358–63.
69. *Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A i sur*. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: A prospective randomized double-blind study. Transplantation 2001;72:107–11.
70. *McGregor E, Stewart G, Rodger RS, Jardine AG*. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000;15:93–8.

ALFAADRENERGIČKI BLOKATORI KAO POMOĆNO SREDSTVO U LIJEČENJU AKUTNE URINARNE RETENCIJE

ALPHA-ADRENERGIC BLOCKERS AS A SUPPORT IN THE TREATMENT OF ACUTE URINARY RETENTION

SILVIO ALTARAC*

Deskriptori: Urinarna retencija – farmakoterapija, etiologija; Adrenergički alfa-antagonisti – terapijska upotreba; Hiperplazija prostate – komplikacije

Sažetak. Kateterizacija je standardni postupak rješavanja akutne urinarne retencije (AUR), nakon čega može uslijediti pokušaj spontanog mokrenja ili prostatektomija u muškaraca kod kojih nije uspjelo spontano mokrenje. Ako je AUR uzrokovana povećanom simpatičkom aktivnošću na nivou glatkog mišićja prostate, alfa-blokatori (antagonisti alfa-1-adrenergičkih receptora) trebali bi povećati uspješnost pokušaja spontanog mokrenja nakon AUR. Alfa-blokatori učinkovito smanjuju smetnje zbog benigne prostatične hiperplazije (BPH) i poboljšavaju urodinamske parametre opstruktivnog mokrenja. Oni smanjuju incidenciju AUR i potrebu za prostatektomijom u muškaraca s opstruktivnim smetnjama mokrenja. Prednost tamzulosina i sporooslobađajućeg alfuzosina pred doksazosinom i terazosinom u liječenju AUR jest u tome što se terapijska doza može primijeniti odmah nakon nastanka AUR, čime se skraćuje potrebno vrijeme za pokušaj odstranjenja katetera.

Descriptors: Urinary retention – drug therapy, etiology; Adrenergic alpha-antagonists – therapeutic use; Prostatic hyperplasia – complications

Summary. Catheterization remains the standard management of acute urinary retention (AUR), followed by a trial without catheter (TWOC) or prostatectomy in men who do not void spontaneously. If AUR is caused by increased sympathetic activity at the level of the prostatic smooth muscles, alpha-blockers (alpha-1 adrenoreceptor antagonists) should increase the likelihood of a successful trial without catheter (TWOC) following AUR. Alpha-blockers effectively reduce the symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) and improve the urodynamic parameters of obstruction. They may diminish the incidence of AUR and the need for prostatectomy in symptomatic men. The adventage of tamsulosin and slow-release alfuzosin over doxazosin and terazosin in the management of AUR is that a therapeutic dose can be administered at the onset of AUR, thereby reducing the time for attempting catheter removal.

Liječ Vjesn 2006;128:233–237

Akutna urinarna retencija (AUR) iznenadna je pojava izostanka mokrenja, koja dovodi do prepunjenosti mjehura i posljedično tomu, tenezama u donjem dijelu trbuha, i zahtijeva kateterizaciju. Pogađa 10% muškaraca u njihovu osmom desetljeću života i 33% muškaraca na kraju osmog desetljeća života.[1]

Čimbenici koji pridonose pojavi AUR mogu se svrstati kao: (1) zapreka normalnom protoku mokraće (npr. mehanička opstrukcija kao što je suženje mokraćne cijevi i dinamička opstrukcija kao rezultat povećanoga mišićnog tonusa), (2) smetnje u inervaciji senzoričkih živaca iz stijenke mokraćnog mjehura ili motoričkih živaca za mišić detruzora, katkada i pod utjecajem pojedinih lijekova, i (3) prekomjerna distenzija mokraćnog mjehura (npr. prilikom anestezije).[2] Dvogodišnja studija na 310 muškaraca pokazala je da je benigna prostatična hiperplazija (BPH) kao mehanička zapreka (iz prve grupe) s 53% najčešći uzrok AUR (tablica 1).[3] Slične je rezultate potvrdila i studija PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) u kojoj je otprilike polovica slučajeva AUR označena kao »spontanim« i dovodi se u vezu s BPH.[4] Epidemiološke studije potvrdile su da se prevalencija BPH i pratećih simptoma donjeg dijela urinarnog trakta (engl. low urinary tract symptoms, LUTS) povećava s dobi.[5] LUTS čine dizurija, inkontinencija, otežano započinjanje mlaza, nokturija i oslabljeni mlaz.

U posljednjih 50 godina transuretralna resekcija prostate (TURP) postala je »zlatni standard« i nezamjenjiva metoda kirurškog liječenja BPH. TURP se razvio u SAD-u 1920-ih i 1930-ih godina. Nacionalno znanstveno istraživanje provedeno u SAD-u 1986. godine procjenjuje da na TURP otada 96% kirurškog liječenja BPH. Za tu je godinu to u apsolutnim brojevima predstavljalo 350 000 bolesnika zdravstvenog osiguranja Medicare. Ipak, taj je broj danas smanjen na ispod 200 000 bolesnika uključenih u zdravstveno osiguranje Medicare u SAD-u, prije svega zbog sve šireg medikamentnog liječenja BPH blokatorima alfaadrenergičkih receptora i inhibitorima 5-alfa-reduktaze (finasterid), kao i minimalnih invazivnih kirurških postupaka, poput transuretralne incizije prostate (TUIP), transuretralne vaporizacije prostate (TUVP), transuretralne ablacije iglom (TUNA), transuretralne mikrovalne termoterapije (TUMT), vizualne laserske ablacije prostate (VLAP) i intersticijske laserske

* **Urološki odjel Opće bolnice Zabok** (dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Altarac, Urološki odjel Opće bolnice Zabok, Trg Dragutina Domjanića 6, 49 210 Zabok

Primljeno 19. srpnja 2004., prihvaćeno 31. ožujka 2006.

Tablica 1. *Uzroci akutne urinarne retencije prema Murray i sur.*[3]
Table 1. *Causes of acute urinary retention according to Murray et al.*[3]

Uzrok Cause	Postotak Percentage
Benigna prostatična hiperplazija/Benign prostatic hyperplasia	53,0
Zatvor stolice/Constipation	7,5
Karcinom prostate/Prostate cancer	7,0
Suženje mokraćne cijevi/Urethral stricture	3,5
Zadržani ugrušak/Clot retention	3,0
Neurološki poremećaji/Neurologic disorders	2,0
Poslijeoperacijska komplikacija/Postoperative complication	2,0
Prostatični kamenci/Prostatic calculi	2,0
Lijekovi/Drugs	2,0
Upala/Infection	2,0
Ostalo/Miscellaneous	16,0

koagulacje (ILC). Indikacija za otvorenu prostatektomiju jest nemogućnost namještanja bolesnika za TURP zbog, primjerice, ankiloze kuka, zatim, adenomatozno opstruirajuće tkivo prostate procijenjeno na više od 75 grama, kao i veliki divertikuli i veliki kamenci mjehura. Potrebno je naglasiti da postoje stroge indikacije za kirurško liječenje prostate (TURP-om ili otvorenom prostatektomijom): 1) refrakterna retencija urina, 2) recidivirajući urinarni infekt, 3) recidivna hematurija koja je refrakterna na medikamentno liječenje inhibitorima 5-alfa-reduktaze, 4) renalna insuficijencija i 5) kamenac u mokraćnom mjehuru. Mebust i sur.[6] u AUA kooperativnoj studiji navode nakon TURP-a morbiditet od 18% (najčešće nemogućnost spontanog mokrenja 6,5%, krvarenje koje zahtijeva transfuziju 3,9% i retencija ugruška 3.3%), TUR sindrom u 2% i mortalitet 0.2%.

Prema Bostonskoj normativnoj studiji starenja procjenjuje se da se 29% svih muškaraca podvrgava TURP-u.[7] AUR se javlja u 20 do 42% muškaraca u kojih je proveden TURP.[8–14] TURP proveden zbog AUR udružen je s povećanim perioperacijskim i poslijeoperacijskim morbiditetom i mortalitetom. U studiji Pickarda i sur.[14] na 3966 muškaraca kod kojih je učinjen TURP, u njih 31% (1242/3966) kod kojih je prije TURP-a provedena kateterizacija zbog AUR, nađen je povećan rizik od perioperacijskih komplikacija i poslijeoperacijske smrtnosti unutar 30 dana. Samo 45% planiranih operacija učinjeno je unutar jednog mjeseca od početne kateterizacije, a 88% operacija je učinjeno unutar tri mjeseca. Uz to, bolesnici s AUR u kojih se provodi kirurški zahvat češće zahtijevaju i drugu kiruršku intervenciju radi kontrole krvarenja. Također, bolesnici s AUR su stariji, imaju resekciju veće prostate i imaju i druge rizične čimbenike (osobito kardiopulmonalne), što sve povećava ukupni rizik od kirurškog zahvata. Bolesnici s AUR se ambulantno zbrinjavaju kateterizacijom, šalju se kući i potom se planirano primaju radi operacije što povećava rizik od perioperacijske infekcije. Nema sumnje da prisutnost uretralnog katetera u duljem razdoblju ima za posljedicu povećani rizik od bakterijske kolonizacije mokraćnog mjehura. U studiji Warren i sur.[15] 98% uzoraka mokraće dobivenih od bolesnika na dugotrajnoj kateterizaciji sadržavalo je bakterije u visokim koncentracijama, a polimikrobna bakteriurija nađena je u 77% uzoraka mokraće. Uzorci mokraće u bolesnika na dugotrajnoj kateterizaciji obično sadržavaju dva do četiri bakterijska specijesa (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii i Providencia stuartii) u koncentracijama većim od 10^5 CFU/ml. Bakteriurija kao posljedica dugotrajnog nošenja katetera može dovesti do akutnog pijelonefritisa s febrilitetom i bakteremijom.[16]

Najčešći način izbjegavanja komplikacija zbog kateterizacije nakon epizode AUR je pokušaj spontane mikcije (engl. trial without catheter, TWOC) nakon određenog vremena drenaže kateterom. Ako se AUR smatra akutnom egzacerbacijom kroničnog stanja, bolesnik se vraća u premorbidno stanje kad mu se odstrani kateter. Uspješnost ponovne spontane mikcije je nizak i iznosi 23 do 28%.[3,17] Unatoč uspješnomu mokrenju bez katetera, dugoročno 42 do 93% takvih bolesnika zahtijeva kiruršku intervenciju.[18–21] Hastie i sur.[20] smatraju da rutinsko provođenje pokušaja spontane mikcije nije od posebne koristi i da je bolje te bolesnike držati na kateteru do TURP-a. Ipak, produljena kateterizacija povećava uspješnost pokušaja spontane mikcije.[22]

U različitim studijama s praćenjem do pet godina, pokušaj spontane mikcije nakon epizode AUR bio je opravdan u 7 do 42%, čak i bez uporabe lijekova.[18,19,21]

U studiji Meigs i sur.[23] incidencija AUR na 6100 muškaraca (Health Professionals Followup Study) iznosila je 4,5/1000 osoba na godinu, i kao čimbenici povećanja rizika utvrđeni su dijagnoza BPH, AUA (engl. American Urological Association) indeks simptoma iznad 7 i povećana dob.

Prisutnost simptoma donjeg dijela urinarnog trakta (engl. LUTS) s AUA indeksom simptoma većim od 7, urodinamski smanjenim protokom mokraće ispod 12 ml/s, povećanjem volumena prostate iznad 30 cm^3 i postmikcijskim rezidualnim urinom većim od 50 ml povećava rizik od AUR tri puta (tablica 2).[1]

Također akutna dekompenzacija detruzora može dovesti do AUR, i to reverzibilnog karaktera. Čimbenik povećanja otpora pražnjenju mokraćnog mjehura (engl. outlet obstruction) može biti i upala prostate, koja može dovesti do infarkta prostate. U 90% bolesnika s AUR nađena je infravezikalna opstrukcija, od čega 85% zahtijeva kirurški zahvat unutar jedne godine.

Nekoliko studija pratilo je utjecaj lijekova alfa-blokatora i inhibitora 5-alfa-reduktaze (finasterid) u primarnoj prevenciji AUR s pomoću modulacije različitih parametara predispozicije AUR.

U četverogodišnjoj studiji McConnella i sur.[24] koja je obuhvaćala 3 040 muškaraca s povećanom prostatom i umjerenim do teškim smetnjama mokrenja, finasterid je smanjio rizik od AUR za 57%.

MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) studija[25] pokazala je da združeno liječenje finasteridom i doksazosinom smanjuje rizik od AUR 0,6 do 1,0 na 100 bolesnik-godina. Rizik od AUR samo s doksazosinom bio je 0,4, a samo s finasteridom 0,2. Prema tomu, združeno liječenje finasteridom i alfa-blokatorom čini se optimalnom strategijom u primarnoj prevenciji AUR (osobito u starijih bolesnika i u bolesnika s većom prostatom), i u pokušaju spontanog mokrenja nakon AUR.

Tablica 2. *Rizični čimbenici nastanka akutne urinarne retencije prema Jacobsen i sur.*[1]
Table 2. *Risk factors for the development of acute urinary retention according to Jacobsen et al.*[1]

Parametar Parameter	Mjera Measure
Dob (godine)/Age (years)	>70
AUA simptomski indeks/AUA symptom index	>7
Volumen prostate/Prostatic volume (cm^3)	>30
Protok mokraće/Urinary flow rate (ml/s)	<12
Posmikcijski rezidualni urin/Postvoid residual urine (ml)	>50

Uporaba alfa-blokatora neposredno nakon epizode AUR pokazala se korisnom u poboljšanju uspješnosti pokušaja spontanog mokrenja nakon odstranjenja katetera. U bolesnika s BPH, AUR bi mogao biti uzrokovan iznenadnom stimulacijom alfaadrenergičkih receptora, možda kao posljedica infarkta prostate, što bi uzrokovalo povećanje napetosti glatke muskulature prostate i njezine kapsule. Zbog toga se pretpostavlja da bi otpor otjecanju mokraće iz mjehura (engl. outlet obstruction) mogao imati važnu ulogu u razvoju AUR u muškaraca s BPH. Iz toga proizlazi da bi alfa-blokatori mogli poboljšati izglede pokušaja spontane mikcije uz pretpostavku adekvatne funkcije detruzora.[26]

Antagonisti alfaadrenergičkih receptora

Alfaadrenergički blokatori mogu se razvrstati s obzirom na selektivnost prema alfa-adrenergičkim receptorima i s obzirom na poluživot uklanjanja iz seruma.

Berthelson i Pettinger[27] opisali su podtipove alfa-1 i alfa-2-adrenergičkih receptora. Prazosin je jedan od prvih antagonista alfa-1-receptora ispitivanih u liječenju BPH.[28] Podjednako je učinkovit, ali se bolje podnosi od fenoksibenzamina. Ipak, prazosin i drugi antagonisti alfa-1-adrenergičkih receptora, poput brzooslobađajućeg alfuzosina[29] i indoramina[30] zahtijevaju doziranje dva ili tri puta na dan zbog relativno kratkog poluživota odstranjenja iz seruma (tablica 3).[26]

Sljedeći korak u razvoju alfa-blokatora bio je razvoj lijekova s produženim zadržavanjem u serumu, što je omogućilo doziranje jednom na dan. Doksazosin[31] i terazosin[32] su alfa-blokatori s produženim djelovanjem koji su se pokazali učinkovitim i sigurnim u liječenju BPH.

Alfa-blokatori imaju podjednaku učinkovitost u poboljšanju simptoma i mlaza mokraće, a razlika se očituje u vazo-

Tablica 3. *Podjela alfa-blokatora i preporučene doze prema Lepor and Lowe*[26]
Table 3. *Classification of alpha-blockers and recommended doses according to Lepor and Lowe*[26]

Vrsta alfa-blokatora Class of alpha-blocker	Dnevna doza Dose per day
Neselektivni/Nonselective	
Fenoksibenzamin/Pheoxybenzamine	10 mg×2
Alfa-1/Alpha-1	
Prazosin	2 mg×2
Indoramin	20 mg×2
Alfuzosin[1]	2,5 mg×3
Alfa-1 s produženim djelovanjem *Long-acting alpha-1*	
Doxazosin	4 ili/or 8 mg×1
Terazosin	5 ili/or 10 mg×1
Alfuzosin[2]	10 mg×1
Selektivan za podtip *Subtype selective*	
Tamsulosin	0,4 mg×1

[1] brzooslobađajući/fast-release; [2] sporooslobađajući/slow-release

dilatacijskim neželjenim nuspojavama, kao što su vrtoglavica i ortostatska hipotenzija. Tamzulosin i alfuzosin podnose se bolje od prazosina, terazosina i doksazosina.[33]

Terazosin

Chan i sur.[34] su u 29 bolesnika s AUR pratili učinkovitost terazosina u uspostavljanju spontanog mokrenja nakon odstranjenja katetera. Bolesnici su randomizirani tako da su primali jedanput na dan terazosin 5 mg (n=8) ili 10 mg (n=8) i placebo (n=13). Jedan bolesnik koji je primio 10 mg terazosina isključen je zbog ortostatske hipotenzije. Kateter je izvađen dva sata nakon uzimanja lijeka. U bolesnika u kojih nije uspostavljeno spontano mokrenje učinjen je TURP. Mokrenje nakon vađenja katetera postignuto je u 75,0% (6/8) bolesnika na 5 mg terazosina, 87,5% (7/8) na 10 mg terazosina i 15,4% (2/13) u placebnoj grupi (p=0,0017) (tablica 4). Bolji rezultat postignut je s dozom od 10 mg terazosina.

Tablica 4. *Učinak alfa-blokatora na spontano mokrenje u bolesnika s akutnom urinarnom retencijom nakon vađenja katetera*
Table 4. *Effect of alpha-blockers on the outcome of trial without catheter following acute urinary retention*

Studija Study	Agens Agent	Bolesnici (n) Patients (n)	Uspješno mokrenje Successful voiding (%)	
			Alfa-blokator Alpha-blocker	Placebo
Chan[34]	Terazosin	29	81,3	15,4
Bowden[35]	Tamzulosin	49	63,3	36,8
Lucas[36]	Tamzulosin	141	33,8	24,3
McNeill[37]	Alfuzosin	81	55,0	29,3
McNeill[38]	Alfuzosin	357	62,0	48,0

Tamzulosin

U studiji Bowdena i sur.[35] 49 muškaraca s AUR uzrokovanom infravezikalnom opstrukcijom randomizirano je da primaju 0,4 mg tamzulosina (n=30) ili placebo (n=19) jedanput na dan tijekom dva dana prije vađenja katetera. Neuspjeh pokušaja spontanog mokrenja (engl. TWOC) definira se kao potreba za rekateterizacijom zbog nemogućnosti ponovnog spontanog mokrenja. Uspješno mokrenje uspostavljeno je u 63,3% (19/30) osoba na tamzulosinu i samo 36.8% (7/19) onih koji su primili placebo (tablica 4). Taj rezultat nije bio statistički značajan, ali je pokazao tendenciju boljeg mokrenja nakon odstranjenja katetera u osoba koje su primale tamzulosin.

Lucas i sur.[36] proveli su studiju na 141 muškarcu koji su primali 0,4 mg tamzulosina (n=70) i placebo (n=71) jedanput na dan tijekom tri do sedam dana prije odstranjenja katetera. Uspješnost pokušaja spontane mikcije definiran je kao urodinamski utvrđen maksimalni mlaz mokraće veći od 5 ml/s, postmikcijski rezidualni urin manji od 201 ml i izmokreni volumen mokraće iznad 100 ml, što je zabilježeno u 33,8% u osoba na tamzulosinu i u 24,3% u placebnoj grupi (tablica 4). Ponovno razlika nije bila statistički značajna (p=0,193). Ipak, potreba za rekateterizacijom bila je značajno niža u grupi na tamzulosinu nego na placebu (49,3% vs 70,0%; p=0,011).

Alfuzosin

U prospektivnoj studiji McNeill i sur.[37] randomizirali su 81 osobu da uzimaju 5 mg sporo-oslobađajućeg alfuzosina (n=40) ili placebo (n=41) dva puta na dan. Kateter je izvađen 24 sata nakon terapije i tretman je smatran uspješnim ako osoba nije zahtijevala rekateterizaciju unutar 24 sata. Mokrenje nakon odstranjenja katetera bilo je moguće u 55,0% (22/40) osoba na alfuzosinu i u 29.3% (12/41) osoba na placebu (p=0,03) (tablica 4).[37] Osobe u kojih je uspješno uspostavljena spontana mikcija bile su mlađe (68,4±7,8 naprema 72,9±8,1 godina). Od 34 osobe koje su uspješno mokrile nakon tretmana (22 u grupi alfuzosina i 12 u placebnoj

grupi), njih 67,6% (23/34) nije zahtijevalo daljnji tretman tijekom prosječnog praćenja od sedam mjeseci.

U međunarodnoj multicentričnoj ALFAUR studiji[38] bilo je uključeno 357 bolesnika s prvom epizodom AUR sekundarno zbog BPH. Bolesnici su randomizirani da primaju 10 mg alfuzosina ili placebo jedanput na dan prije vađenja katetera. Dizajn studije bio je isti kao i u prijašnjim studijama McNeill i sur.,[37,39] ali je trajanje kateterizacije bilo dulje. Uspješnost spontanog mokrenja nakon odstranjenja katetera u osoba koje su primale alfuzosin (prosječna dob 69,3 godine; prosječni volumen retencije mokraće 984 ml) bila je 62% u usporedbi s uspješnošću od 48% u placebnoj grupi (prosječna dob 69,4 godine; prosječni volumen retencije mokraće 967 ml) (p=0,012) (tablica 4). Nađeno je da se s povećanjem dobi i s povećanjem retiniranog volumena mokraće značajno smanjuju izgledi uspješnosti spontanog mokrenja nakon vađenja katetera. Logističkom multivarijacijskom analizom povoljni učinak alfuzosina bio je statistički visoko značajan (p=0,0055).[38]

Kontinuirana uporaba alfa-antagonista nakon prve epizode AUR praćena je u drugoj fazi ALFAUR studije. Povoljni učinak može se pretpostaviti, budući da je utvrđeno da alfa-antagonisti poboljšavaju mlaz mokraće i smanjuju ostatni urin nakon mikcije.[40–42] U objedinjenim prikupljenim podacima 11 kontroliranih studija u kojima su sudjelovale 953 osobe u dobi od 42 do 89 godina s postmikcijskim rezidualnim urinom od 50 do 350 ml (prosječno 106 ml) nađeno je da alfuzosin značajno smanjuje volumen postmikcijskoga rezidualnog urina u usporedbi s placebom (p<0,01).[43] Praćen je odnos volumena postmikcijskoga rezidualnog urina, urodinamski utvrđenoga maksimalnog mlaza mokrenja (Qmax) i koncentracije PSA. Praćene su promjene postmikcijskog rezidualnog urina nakon jednog, tri i šest mjeseci, pri čemu je postmikcijski rezidualni urin veći od 100 ml nađen redom u 60%, 47% i 39% muškaraca (p=0,0001) s vrijednošću maksimalnog protoka mokraće (Qmax) ispod 8 ml/s, 8–11 ml/s i više od 11 ml/s. Analizom svih prikupljenih podataka nije utvrđena povezanost između postmikcijskoga rezidualnog urina, dobi, koncentracije PSA i simptoma. U muškaraca s LUTS zbog BPH postmikcijski rezidualni volumen mokraće i volumen mokraćnog mjehura u korelaciji je s protokom mokraće (Qmax). Nađeno je da se AUR najčešće javlja u muškaraca s postmikcijskim volumenom rezidualne mokraće iznad 100 ml. AUR je bio rjeđi u muškaraca koji su primali alfuzosin u odnosu na placebo.[43]

Zaključak

Pokušaj spontanog mokrenja nakon epizode AUR je opravdan, čime se smanjuje broj bolesnika u kojih se planira TURP s urinarnim kateterom *in situ*. Uvođenjem alfa-blokatora nakon epizode AUR povećava se uspješnost spontanog mokrenja nakon odstranjenja katetera i time se može odgoditi ili smanjiti potreba za kirurškim zahvatom poboljšanjem mlaza mokrenja (Qmax) i smanjenjem postmikcijskog volumena ostatnog urina. Iako alfa-blokatori ne eliminiraju potrebu za kirurškim zahvatom nakon epizode AUR, oni u najmanju ruku urgentni kirurški zahvat prevode u planirani kirurški zahvat, time što povećavaju uspješnost spontanog mokrenja nakon vađenja katetera. Na taj se način smanjuje perioperacijski morbiditet i mortalitet u bolesnika s AUR u kojih se provodi TURP.

LITERATURA

1. *Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ i sur*. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997;158:481–7.
2. *Choong S, Emberton M*. Acute urinary retention. Br J Urol Int 2000;85: 186–201.
3. *Murray K, Massey A, Feneley RC*. Acute urinary retention – a urodynamic assessment. Br J Urol 1984;56:468–73.
4. *Roehrborn CG, Bruskewitz, Nickel GC i sur*. for the PLESS Study Group. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. Eur Urol 2000;37:528–36.
5. *Garraway WM, Collins GN, Lee RJ*. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991;338:469–71.
6. *Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC*. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141:243–7.
7. *Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, Silbert JE*. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative Aging Study. Am J Epidemiol 1985;121:78–90.
8. Clifford GM, Logie J, Farmer RDT. How do symptoms indicative of BPH progress in real life practice? The UK experience. Eur Urol 2000;38 Suppl 1:4–53.
9. *Chilton CP, Morgan RJ, England HR, Paris AM, Blandy JP*. A critical evaluation of the results of transurethral resection of the prostate. Br J Urol 1978;50:542–6.
10. *Lynch TH, Waymont B, Beacock CJM, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DMA*. Follow up after transurethral resection of prostate: who needs it? BMJ 1991;302:27.
11. *Malenka DJ, Roos N, Fisher ES i sur*. Further study of the increased mortality following transurethral prostatectomy: a chart-based analysis. J Urol 1990;144:224–7.
12. *Malone PR, Cook A, Edmonson R, Gill MW, Shearer RJ*. Prostatectomy: patients' perception and long-term follow-up. Br J Urol 1988; 61:234–8.
13. *Mudd DG, Deans GT, Lee BG*. Prostatectomy in a district hospital. J R Coll Surg Edinb 1990;35:365–8.
14. *Pickard R, Emberton M, Neal DE*. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. Br J Urol 1998;81:712–20.
15. *Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC*. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. J Infect Dis 1982;146:719–23.
16. *Warren JW*. Nosocomial urinary tract infections.U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995, str. 2607–16.
17. *Taube M, Gajraj H*. Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol 1989;63:180–2.
18. *Breum L, Klarskov P, Munck LK, Nielsen TH, Nordestgaard AG*. Significance of acute urinary retention due to infravesical obstruction. Scand J Urol Nephrol 1982;16:21–4.
19. *Craigen AA, Hickling JB, Saunders CR, Carpenter RG*. Natural history of prostatic obstruction. A prospective survey. J R Coll Gen Pract 1969;18:226–32.
20. *Hastie KJ, Dickinson AJ, Ahmad R, Moisey CU*. Acute retention of urine: is trial without catheter justified? J R Coll Surg Edinb 1990; 35:225–7.
21. *Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF i sur*. Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. Scand J Urol Nephrol 1987;21:23–8.
22. *Djavan B, Shariat S, Omar M, Roehrborn CG, Marberger M*. Does prolonged catheter drainage improve the chance of recovering voluntary voiding after acute urinary retention (AUR)? Eur Urol 1998;33 Suppl 1:110.
23. *Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I*. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. J Urol 1999;162:376–82.
24. *McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P i sur*. for the Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998;338:557–63.
25. *MTOPS Research Group*. The impact of medical therapy on the clinical progression of the BPH: results of the MTOPS trial. 2002; [Abstract 1042].
26. *Lepor H, Lowe FC*. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. U: Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE Jr, Wein AJ, ur. Campbell's urology. Philadelphia: WB Saunders; 2002, str. 1337-78.
27. *Berthelson S, Pettinger WA*. A functional basis for the classification of alpha adrenergic receptor. Life Sci 1977;21:595–600.
28. *Hedlund H, Andersson KE, Ek A*. Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J Urol 1983;130:275–8.
29. *Jardin A, Bensdoun H, Delauche-Cavallier MC i sur*. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. Lancet 1991;337:1457–61.

30. *Ramsay JWA, Scott GI, Whitfield HN*. A double-blind controlled trial of new alpha-1 blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. Br J Urol 1985;57:657–9.
31. *Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG i sur*. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: A double-blind, placebo-controlled dose response multicenter study. J Urol 1995;154:110–5.
32. *Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A i sur*. A randomized multicenter placebo controlled study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1467–74.
33. *Djavan B, Marberger M*. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999;36:1–13.
34. *Chan PSF, Wong WS, Chan LW, Cheng CW*. Can terazosin (alpha-blocker) relieve acute urinary retention and obviate the need for indwelling urethral catheter? Br J Urol 1996;77 Suppl 1:7 [Abstract 26].
35. *Bowden E, Hall S, Foley SJ, Rundle JSH*. Tamsulosin in the treatment of urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. Br J Urol Int 2001;88 Suppl 1:77 [Abstract P148].
36. *Lucas M, Stephenson T, Vinod N*. Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2002;1 Suppl 1:106 [Abstract 415].
37. *McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB*. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. BJU Int 1999;84: 622–7.
38. *McNeill SA, Naadimuthu A, Hargreave T. the ALFAUR study group*. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention – preliminary results of the alfaur study. Eur Urol 2003;2 Suppl 1: 75 [Abstract 291].
39. *McNeill SA*. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? Eur Urol 2001;39 Suppl 6:7–12.
40. *Abrams P, Schulman CC, Vaage S the European Tamsulosin Study Group*. Tamsulosin, a selective α_{1c}-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). Br J Urol 1995;76:325–36.
41. *Di Silverio F*. Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: experience in Italy. Br J Urol 1992;70 Suppl 1:22–6.
42. *Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, Debruyne FM, de la Rosette JJ*. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: a stratified analysis. Urology 1997;49:197–206.
43. *McNeill SA, Hargreave TB, Geffriaud-Ricouard C, Santoni J-P, Roehrborn CG*. Postvoid residual urine in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: pooled analysis of eleven controlled studies with alfuzosin. Urology 2001;57:459–65.

* * *

Vijesti
News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko internističko društvo

4. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

5.—8. listopada 2006. godine
Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Predsjednik kongresa: prof. dr. Izet Aganović

Prijava za sudjelovanje i prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta **www.ik-2006.com**.
Rok za prijavu radova je 1. srpnja 2006. godine.
Sve informacije vezane za kongres kao i e-mail adrese organizatora nalaze se na **www.ik-2006.com**.

Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100, s naznakom »Kotizacija za Internistički kongres«.

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

Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati: turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51 410 Opatija, tel.: 051/272-990, faks: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

LJUDSKI ILI ŽIVOTINJSKI KOŠTANI OSTATCI?

HUMAN OR ANIMAL SKELETAL REMAINS?

VEDRANA PETROVEČKI, DAVOR MAYER, IVANA KIŠ, MARIO ŠLAUS, DAVOR STRINOVIĆ*

Deskriptori: Sudska antropologija – metode; Kosti – anatomija i histologija, kemija

Sažetak. Svrha je ovoga prikaza davanje smjernica liječnicima za razlikovanje ljudskih i životinjskih koštanih ostataka. Opisuju se obilježja koja jasno razlikuju životinjske od ljudskih kostiju, ali i druge metode temeljem kojih je moguće zaključivati o podrijetlu pojedinoga koštanog materijala. Navedena obilježja primijenjena su pri analizi i identifikaciji koštanih ostataka pronađenih u Lici. Zaključno se navodi koje su mogućnosti i granice prosudbe liječnika koji prvi dođe u dodir s koštanim materijalom.

Descriptors: Forensic anthropology – methods; Bone and bones – anatomy and histology, chemistry

Summary. The aim of the article is to provide physicians with guidelines for differentiating human from animal skeletal remains. Morphologic features which clearly distinguish human and nonhuman bones are presented, together with an overview of the methods available for further analysis of bone material. Process of bone identification is exemplified through the case of skeletal remains recovered in Lika district in Croatia. Instructions for the physicians faced with bone material are given in order to better understand their possibilities and limitations when interpreting such findings.

Liječ Vjesn 2006;128:238–241

Slučajno pronalaženje koštanog materijala nije neuobičajen događaj. Kosti se mogu naći u urbanim sredinama, pri opsežnijim građevinskim radovima, u prvome redu pri iskopima, ali i rušenju ili rekonstrukciji starih ili napuštenih objekata. Još je vjerojatnije pronalaženje koštanih ostataka u otvorenoj prirodi, nenaseljenim krajevima te na poljoprivrednom zemljištu. Osobe koje ih prve pronađu obično su lovci, šumski radnici ili izletnici, a i mještani okolnih naselja. Pronalaženje kostiju na hrvatskim područjima koja su tijekom Domovinskog rata bila poprištem ratnih zbivanja budi temeljitu sumnju da se radi o ljudskim ostacima.

Ako je riječ o čitavome ili bar djelomično očuvanome ljudskom kosturu, redovito nema sumnje o podrijetlu nalaza. Daljnji je postupak tada u rukama istražnih tijela, pri čemu vjerojatno neće biti potrebe za angažiranjem lokalnog liječnika. Međutim, dvojbe se pojavljuju u slučajevima pronalaženja manjega broja pojedinačnih kostiju ili tek jedne kosti. Suočavanje s takvim materijalom za većinu je liječnika relativno rijedak, ali praktično moguć događaj. Obično je riječ o situaciji kad, u manjim sredinama, djelatnici policije donose slučajno pronađene kosti k lokalnom liječniku. Od liječnika se traži izjašnjavanje o tome jesu li kosti ljudske. Ako se ta pretpostavka potvrdi, nastavljaju se istražne radnje koje trebaju odgovoriti na pitanje o podrijetlu kostiju, a same se kosti upućuju na daljnju analizu u ustanove s potrebnim iskustvom. U Republici Hrvatskoj to su prije svega zavodi za sudsku medicinu. Ako liječnik isključi mogućnost humanoga podrijetla kostiju, slučaj se zaključuje. Dakle, od liječnika na terenu, u lokalnoj ambulanti, traži se svojevrsna trijaža o ishodu koje ovisi daljnji postupak istražnih tijela.

Zbog neiskustva u radu s koštanim materijalom, liječnik pri izražavanju svoje procjene može osjetiti nelagodu ili nesigurnost. Unatoč tomu, liječnik već svojim temeljnim obrazovanjem predstavlja osobu koja je u takvim okolnostima jedina podobna i pozvana dati stručnu prosudbu.

Ovisno o znanju i praktičnome iskustvu osobe koja naknadno analizira koštani materijal, često je moguće dobiti brojne dragocjene podatke o osobi kojoj su kosti pripadale. Procjena spola, dobi i visine temeljni su podatci koji se dobivaju tim putem, a nadopunjuju ih opažanja drugih pojedinosti (npr. ozljede i bolesti koje se odražavaju na stanje kostiju) važnih za kasnije utvrđivanje identiteta i okolnosti smrti osobe. Naravno da količina podataka koju koštani materijal može pružiti izravno ovisi o njegovoj očuvanosti i cjelovitosti. No, podrobna se analiza provodi kasnije, a liječniku koji prvi dođe u dodir s kostima ostaje zadatak primarne procjene materijala koji mu je predočen.

Prije svega, liječnik treba ocijeniti je li dostavljeni materijal uopće kost. Na prvi se pogled to pitanje čini suvišnim, osobito ako su nađene cijele, neoštećene kosti. No, različiti prirodni i sintetički materijali mogu na prvi pogled nalikovati koštanim ulomcima ili manjim kostima. Prije svega, to se odnosi na ulomke vapnenačkih stijena koje s kostima mogu dijeliti boju, a dijelom i sastav. Također, komadi plastike mogu naizgled vjerno oponašati koštanu tvar.[1] Od liječnika se, za razliku od laika, može očekivati da će promatranjem uspješno riješiti tu prvu dvojbu.

Sljedeće, ujedno i središnje pitanje na koje je potrebno odgovoriti jest radi li se o ljudskim ili životinjskim ostacima.[2,3] Ako su kosti cjelovite, temeljno poznavanje ljudske

* **Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Vedrana Petrovečki, dr. med.; mr. sc. Davor Mayer, dr. sc.; prof. dr. sc. Mario Šlaus, dipl. arh.; prof. dr. sc. Davor Strinović, dr. med.); **Klinika za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (mr. sc. Ivana Kiš, dr. vet. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. V. Petrovečki, Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 11, 10 000 Zagreb

Primljeno 16. prosinca 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.



Slika 1. *Lijevi humerus čovjeka (lijevo) i medvjeda (desno). Životinjska je kost grublja, masivnija, izraženijih mišićnih hvatišta, naglašenijih uglobnih površina*

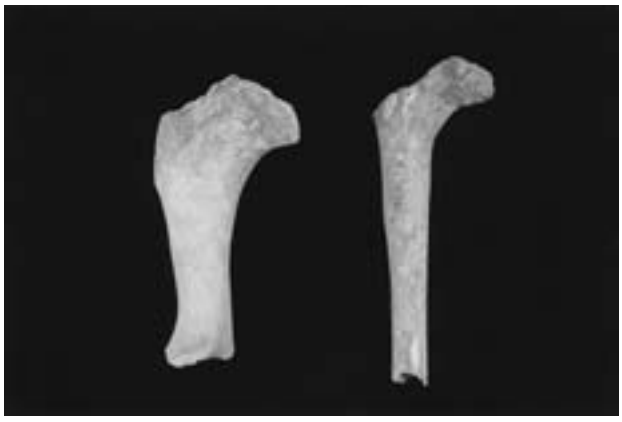
Figure 1. *Left human humerus (left) compared to left bear humerus (right). Animal bone is more massive, muscle insertions and articulating surfaces are more prominent*

anatomije trebalo bi biti dostatno za razlikovanje ljudskih koštanih ostataka od koštanih ostataka drugih živih bića.[4] Teškoću može predstavljati analiza malih kostiju šapa nekih životinja (npr. medvjeda) te kralježaka (npr. jelena), koji mogu nalikovati odgovarajućim kostima ljudskog kostura.[1,3,5,6] Prosudba biološkoga podrijetla necjelovitih, odnosno izlomljenih kostiju može zahtijevati mikroskopsku analizu,[7–9] uporabu rendgena,[6,10] seroloških tehnika[4,11] ili analizu DNA.[12,13]

Metode razlikovanja

Makroskopska građa

Pri promatranju oblika većine kostiju čovjeka i odgovarajućih kostiju različitih sisavaca u oči najprije upada njihova međusobna sličnost. Pomnijom usporedbom dugih kostiju odraslih jedinki (slika 1) jasno se razabire da su ljudske kosti ravnije i nježnijeg izgleda. S druge strane, životinjska je kost masivnija, robustnija.[14–16] Ta se razlika može uočiti i kod kostiju jedinki u razvoju, čiji koštani rast još nije dovršen (slika 2). Mišićna hvatišta na ljudskim kostima slabije su razvijena u odnosu na životinjske kosti, kod kojih hvatišta gdjekad strše u obliku oštrih grebena. Razlike postoje i na zglobnim plohama i području oko epifizne ploče – ti su dijelovi kostiju u životinja naglašeniji nego u ljudi[16] (slika 1). Površina koju zauzima zglobna ploha u odnosu na čitavu kost veća je u životinjskih kostiju. Osobitosti unutarnje građe otkrivaju se na poprečnome presjeku. Prigoda za uvid u unutarnju građu postoji kod pronalaska ulomka kosti. U slučaju pronalaska cijele kosti valja se ograničiti na pregled izvana, jer je kost na daljnju analizu potrebno dostaviti u stanju u kakvom je nađena – dakle, bez piljenja. Udio kompaktne koštane tvari u odnosu na ukupnu površinu presjeka dugih kostiju razlikuje se kod pojedinih živih bića. U čovjeka je promjer kompaktne tvari dugih kostiju okrajina približno jednak četvrtini promjera kosti, a kod drugih sisavaca približno trećini. Usporedbe radi, kod ptica je tek osmina promjera kosti zauzeta kompaktnom koštanom tvari. Razlike u građi spužvastoga dijela kosti očituju se u većoj gustoći koštanih gredica u životinjskim kostima.[16]



Slika 2. *Proksimalni dio lijevog humerusa mlade svinje, gledan straga (lijevo) i proksimalni dio desne natkoljenične kosti djeteta u dobi od oko 7 godina, gledan sprijeda (desno). Epifize nedostaju na obje kosti. Upadljiva je međusobna sličnost, no ljudska je kost nježnija i ravnija*

Figure 2. *Proximal end of young pig's left humerus, posterior view (left) compared to proximal end of right femur of a 7-year-old child, anterior view (right). Epiphyseal plates of both bones are mising. Shapes of bones are similar. Human bone is more delicate and straight*

Što je nalaz oskudniji i slabije očuvan, manje je pouzdan i zaključak o njegovu podrijetlu na temelju izgleda. Kosti malih životinja mogu se zamijeniti s dječjim kostima, a kosti nešto većih životinja s kostima mlađih osoba. Pogreška je osobito vjerojatna ako nedostaje glava i zdjelica.[11] Kod nalaza većeg broja pomiješanih kostiju nastoje se iz materijala izlučiti životinjske kosti.

Histološka građa

Temeljno obilježje za razlikovanje ljudskih od kostiju ostalih sisavaca jest veća prisutnost pleksiformne (ispreplетene) kosti u životinja.[7,8] To je poseban oblik organizacije mineraliziranoga koštanog matriksa u vodoravnim, pravilnim slojevima, tzv. laminama. Ta se mikroskopska osobitost kod ljudi susreće samo iznimno, i to u mlađoj životnoj dobi.[8,9] Prisutnost nejednolikih, nepravilno raštrkanih osteona u kosti upućuje na ljudsku kost, dok su osteoni životinjskih kostiju ujednačeni po obliku i veličini i vrlo gusto složeni. Između pojedinih osteona nađe se vrlo malo intersticijske kosti.[7,9]

Radiološka analiza

Medvjeđa šapa koja je većim dijelom skeletirana, s tek nešto preostalih mekih tkiva, nalikuje čovječjoj šaci.[1] Korisno je u slučaju dvojbe nalaz rendgenski snimiti. Snimka takvih ostataka tipično otkriva brojne sezamske kosti te razliku u anatomskim odnosima kostiju doručja i malih kostiju zapešća. Očitavanje snimke nedvojbeno će isključiti mogućnost da se radi o ljudskoj šaci.[6,11]

Razlika između ljudskih i životinjskih kostiju može se uočiti i na rendgenskim snimkama cjelovitih ili djelomično očuvanih dijafiza dugih kostiju.[10] Dva su obilježja svojstvena ljudskim kostima: gredice spužvastoga koštanog tkiva u području dijafiza dugih kostiju kružne su ili duguljaste, osim kod palčane kosti gdje su jednolikije i gušće, a obris

granice između kompaktnoga i spužvastoga koštanog tkiva nije oštar. Nasuprot tomu, postoje četiri obilježja životinjskih kostiju: gredice spužvastoga koštanog tkiva su u pravilu ujednačene i guste; granica između kompaktnoga i spužvastoga koštanog tkiva obično je jasno izražena, oštra i ravna; od kompaktne koštane tvari odvajaju se trnasti izdanci koji ulaze u spužvastu tvar; u području dijafize može se uočiti prisutnost hranidbenih kanala koji se protežu sve do središta kosti.[10]

Serološke metode

Kad su kosti izrazito izlomljene, pa su anatomska obilježja neprepoznatljiva, ili ako se radi o manjim koštanim ostatcima, moguće je razlikovati ljudske od životinjskih ostataka seološkim metodama.[4,11] Kosti, naime, sadržavaju različite proteine, od kojih je najvažniji kolagen. U svježim kostima kralježnjaka njegov je maseni udio oko 20%. Osim kolagena, u kostima je prisutan i serumski albumin. Oba proteina ostaju očuvana u kostima i tijekom duljeg vremena, a osobitost im je da su specifični za pojedinu biološku vrstu ili rod. Testovi se temelje na reakciji molekula proteina ekstrahiranih iz kostiju, koje predstavljaju antigene, s nizom protuseruma koji su specifični za pojedine životinjske vrste. U slučaju podudarnosti, protutijela iz seruma reagiraju s antigenom u klasičnoj imunosnoj reakciji, koja se očitava zahvaljujući prethodnoj obilježenosti protutijela, npr. nekim radioaktivnim biljegom. U slučaju nepodudaranja, reakcija izostaje i rezultat se očitava kao negativan.[4,11]

Analiza DNA

Prethodno navedene serološke metode imaju ograničenu primjenu kad se radi o starim koštanim ostacima. Zbog proteka vremena dolazi do razgradnje proteina, što onemogućuje njihovu primjenu.[4,13] U takvim okolnostima metoda odabira je analiza DNA kojom je moguće utvrditi pripadnost vrsti i kad je riječ o malim koštanim ulomcima. Postojanost DNA također se s vremenom smanjuje, to jest dolazi do degradacije molekule. Međutim, koštana tvar je jedan od najboljih prirodnih »spremnika« za očuvanje molekule DNA, pa je analizu moguće provesti i dugi niz godina nakon smrti jedinke. Lančanom reakcijom polimerazom moguće je umnožiti specifična područja molekule. Građa, odnosno sljedovi nukleotida u tim varijabilnim područjima omogućuju potvrdu, odnosno isključivanje ljudskog podrijetla analiziranog materijala. Kao materijal za analizu služi nuklearna DNA (podrijetlom iz staničnih jezgri). Ako je uzorak u tako lošem stanju da izolacija ne uspije, nastoji se izolirati mitohondrijska DNA koja je postojanija i otpornija na propadanje. Analizirana područja molekule uključuju hipervarijabilnu D-petlju, a ishod analize jasno razdvaja pripadnike različitih bioloških vrsta.[12,13]

Prikaz slučaja

Tijekom raščišćavanja dvorišta napuštene kuće u Donjem Lapcu, u svibnju 2000. godine, pronađeni su koštani ostatci nalik na ostatke skeletiranih ljudskih nogu. Pod pretpostavkom da se radi o ljudskim ostatcima, istražni sudac Županijskog suda u Gospiću izdao je nalog da se utvrdi biološko podrijetlo kostiju.

Pregledom dobivenih kostiju utvrđeno je da nalaz čine dvije bedrene kosti, lijeva goljenična kost, desna lisna kost te dio desne goljenične kosti. Zbog stanovite sličnosti s ljudskim kosturom, prvim pregledom nije pouzdano utvrđeno njihovo biološko podrijetlo. Stoga je materijal upućen na daljnju pretragu.



Slika 3. *Kosti stražnjih nogu medvjeda, uz njih zdesna kosti lijeve noge čovjeka. U medvjeda je potkoljenica značajno kraća od natkoljenice. Kosti medvjeda su krupnije, zdepastije*

Figure 3. *Skeleton of the bear's rear limbs, compared to human left leg (right). Animal's lower leg is considerably shorter than the thigh. Bear's bones are more coarse and rough*

Kosti su pripadale odrasloj jedinki. O dovršenosti rasta bilo je moguće zaključiti prema izgledu epifiza, koje su bile u cijelosti srasle s dijafizama. Usporedba s odgovarajućim ljudskim kostima jasno je upućivala na to da se ne radi o ljudskim kostima (slika 3). Kosti su bile izrazito krupne i zdepaste, izraženih mišićnih hvatišta i naglašenih zglobnih ploština. Na proksimalnoj polovici desne lisne kosti utvrđen je stari, dobro srasli prijelom s vidljivim obilnim kalusom. Prijelom goljenične kosti koji se nalazio u istoj visini nije bio dobro srastao, nego se razvila pseudoartroza (slika 4). Iz toga se može pretpostaviti da se životinja nije mogla služiti tom nogom ili da je funkcija noge bila znatno smanjena.

Vizualna usporedba zaprimljenih kostiju s kosturima koji su prikazani u anatomskome atlasu domaćih životinja[15] po-



Slika 4. *Stari prijelom desne potkoljenice medvjeda – lisna kost srasla obilnim kalusom, na goljeničnoj kosti kalus i pseudoartroza*

Figure 4. *Old fracture of bear's right lower leg. Fibula has healed by forming an abundant callus. Pseudoarthrosis is visible on tibia, in addition to the calus*

tvrdila je da se ne radi o kostima ni jedne domaće životinje. Neizravno je na to upućivala i spomenuta stara ozljeda na kostima desne potkoljenice. Naime, uobičajeno je da se domaće životinje nakon tako teškog ozljeđivanja usmrćuju. Nakon usporedbe s kostima iz zbirke Zavoda za biologiju Veterinarskog fakulteta u Zagrebu nedvojbeno je utvrđeno da pronađene kosti pripadaju medvjedu.

Rasprava

Znanje anatomije stečeno tijekom studija medicine trebalo bi biti dostatan temelj za razlikovanje cjelovitih ljudskih od životinjskih kostiju. Najlakše se razlikuju u cijelosti očuvane lubanje, zdjelica i duge kosti okrajina.[1]

U literaturi se često navodi da je iskustvo bitan čimbenik za uspješno razlikovanje ljudskih od životinjskih kostiju.[4] Svakako da stručnjak koji se češće susreće s takvim materijalom ima u svom radu više iskustva i sigurniji je pri davanju mišljenja. No, izostanak većeg iskustva ne treba omesti liječnika da pristupi pregledu i iskaže svoj nalaz i mišljenje. Obilježja građe životinjskih kostiju navedena u tekstu trebala bi pomoći u donošenju odluke o kakvim se kostima radi. Ozbiljnim i pozornim pristupom liječnik će u mnogim slučajevima moći uspješno riješiti nesvakidašnju situaciju kakvu za većinu predstavlja pregled kosatiju. Valja nastojati da se pregled obavi u mirnim uvjetima i bez žurbe. Po potrebi treba kosti isprati od zemlje, blata i drugog materijala. Postoje li uvjeti, korisno je izraditi fotodokumentaciju slučaja. Ne treba pridavati pozornost eventualnim pritiscima od strane predstavnika istražnoga tijela da se pregled obavi žurno, na što se gdjekad može naići. Također, na mišljenje ne trebaju utjecati laičke, paušalne »procjene« nestručnih osoba prisutnih pri pronalaženju ili pregledu kostiju. Još jednom treba naglasiti – laici mogu donekle poznavati izgled životinjskih kostiju iz prigoda u svakodnevnom životu. Međutim, poznavanje ljudskog kostura, kao i usporedba ljudskih i životinjskih kostiju isključivo je u djelokrugu medicinski educirane osobe.

Okolnosti pronalaženja mogu upućivati na podrijetlo te ih valja imati na umu, ali one ne smiju biti presudne za davanje mišljenja. Okolnosti, naime, mogu zavarati i navesti na pogrešan zaključak. Primjer za to jest moguće pronalaženje kostiju u jamama koje stanovnici seoskih sredina znaju rabiti za odlaganje uginule stoke. Samo na prvi pogled nameće se zaključak da je ondje pronađena kost životinjska. Naime, upravo su te jame, prisutne osobito u krškim krajevima Hrvatske, bile mjestima pronalaženja posmrtnih ostataka više osoba stradalih tijekom Domovinskog rata.

Zaključak

Pristup u kojem liječnik koji prvi dođe u dodir s koštanim materijalom ima odgovornost za svojevrsnu trijažu koštanih ostataka racionalan je i optimalan pristup takvim slučajevima. Naime, često je moguće već nakon prvoga pregleda odgovoriti na pitanje o podrijetlu kostiju. To znači da se već u početku izdvajaju slučajevi kod kojih se, kad su kosti životinjske, neće provoditi daljnje istražne radnje, pa se time izbjegava nesvrhovito opterećivanje istražnih tijela nepotrebnim kriminalističkim obradbama. Nađe li se u dvojbi, liječniku ostaje mogućnost uputiti nalaz na daljnju obradu koju u pravilu obavlja specijalist sudske medicine. Takvo upućivanje zasigurno je prihvatljivija i bolja odluka od odbacivanja pretpostavke o ljudskom podrijetlu kostiju u slučaju kad liječnik temeljito dvoji o prirodi nalaza.

Rad je financiran Projektom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske broj 0108249.

Autori zahvaljuju prof. dr. sc. Đuri Huberu, predstojniku Zavoda za biologiju Veterinarskog fakulteta u Zagrebu na ustupanju primjeraka iz zbirke kostura medvjeda, kao i Aniti Lukić, dr. med. na pomoći pri obradi fotografija.

LITERATURA

1. *Pickering RB, Bachman DC.* The use of forensic anthropology. Boca Raton: CRC Press; 1997;69–73.
2. *Schuer L.* Application of osteology to forensic medicine. Clin Anat 2002;15:297–312.
3. *Brooks ST.* Human or not? A problem in skeletal identification. J Forensic Sci 1975;20:149–53.
4. *Knight B.* The examination of skeletal remains. Leg Med 1985;1–19.
5. *Saukko P, Knight B.* The establishment of identity of human remains. U: Knight B, Saukko P, Knight B, ur. Knight's Forensic Pathology. 3. izd. London: Arnold; 2004;98–135.
6. *Brogdon BG.* Forensic Radiology. Boca Raton: CRC Press; 1998;64–5.
7. *Owsley DW, Mires AM, Keith MS.* Case involving differentiation of deer and human bone fragments. J Forensic Sci 1985;30:572–8.
8. *Mulhern DM, Ublaker DH.* Differences in osteon banding between human and non human bone. J Forensic Sci 2001;46:220–2.
9. *Gladyshev IM.* Microscopic features of species differences of the bones of man and animals. Sud Med Expert 1969;1:22–4.
10. *Chilvarquer I, Katz JO, Glassman DM, Prihoda TJ, Cottone JA.* Comparative radiographic study of human and animal long bone patterns. J Forensic Sci 1987;32:1645–54.
11. *Farinelli Fierro M.* Identification of human remains. U: Spitz WU, ur. Spitz and Fisher's medicolegal investigation of death. Guidelines for the application of pathology to crime investigation. 3. izd. Springfield: Charles C Thomas publisher; 1993;71–117.
12. *Murray BW, McClimont RA, Strobeck C.* Forensic identification of ungulate species using restriction digests of PCR-amplified mitochondrial DNA. J Forensic Sci 1995;40:943–51.
13. *Bataille M, Crainic K, Leterreux M, Durigon M, de Mazancourt P.* Multiplex amplification of mitochondrial DNA for human and species identification in forensic evaluation. Forensic Sci Int 1999;99:165–70.
14. *Sisson S, Grossman JD.* Anatomija domaćih životinja. 4. izd. Zagreb: Poljoprivredni nakladni zavod; 1962, str. 21–227.
15. *Popesko P.* Atlas topografske anatomije domaćih životinja. Ljubljana – Zagreb: Mladinska knjiga; 1988.
16. *Šlaus M.* Razlikovanje ljudskih i životinjskih ostataka. U: Zečević i sur., ur. Sudska medicina i deontologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, str. 192–3.

ZAKLADNA BOLNICA NA JELAČIĆEVU TRGU U ZAGREBU 1804.–1931. (prigodom 75. obljetnice rušenja)

ZAGREB »FOUNDATION HOSPITAL« ON BAN JELAČIĆ SQUARE 1804–1931 (on the 75th anniversary of its demolishion)

VLADIMIR DUGAČKI*

Deskriptori: Bolnice – povijest; Hrvatska

Sažetak. Bolnica milosrdne braće (Zakladna bolnica) u Zagrebu najstarija je bolnička ustanova u kontinentalnoj Hrvatskoj. Sagrađena 1804. na Jelačićevu trgu (tadašnjoj Harmici) srušena je početkom 1931. i preseljena na lokaciju Sv. Duh, gdje se i danas nalazi. Prigodom 75. obljetnice rušenja stare bolničke zgrade autor prikazuje historijat Bolnice (1804.–1931.), posebno se osvrćući na razvoj pojedinih odjela i na istaknute liječnike stare bolnice, od kojih su mnogi bili začetnici pojedinih specijalističkih struka u Hrvatskoj.

Descriptors: Hospitals – history; Croatia

Summary. »Brothers of Charity Hospital« or »Foundation Hospital« in Zagreb was the oldest hospital in continental part of Croatia. It was built in 1804 on Harmica Square (present Ban Jelačić Square). The hospital building was demolished in 1931, and relocated to Sv. Duh Street where it is still located. On the 75th anniversary of the old hospital demolishion the author is showing its history (from 1804 to 1931) referring both to the particular departmens and wards development as well as to the important physicians, many of whom were the progenitors of many specialized medic professions in Croatia.

Liječ Vjesn 2006;128:242–249

God. 1804. u Zagrebu je otvorena prva bolnica u pravom smislu te riječi; do tog su doba postojali samo hospitali, koji su imali više karitativni negoli zdravstveni karakter. Ta bolnica, nazvana najprije Bolnica milosrdne braće, pa Zakladna bolnica, potom Državna bolnica te Opća bolnica »Dr. Josip Kajfeš« i naposljetku Opća bolnica »Sv. Duh« ima neprekinutu 200-godišnju tradiciju. Ona je najstarija bolnica u kontinentalnom dijelu Hrvatske i jedna od najstarijih u Hrvatskoj uopće. U povijesti te bolnice od osnutka pa do rušenja prvotne zgrade početkom 1931. možemo razlikovati tri razdoblja.

I. razdoblje: 1804.–1871.

Još od srednjeg vijeka Gradec je imao svoj gradski hospital Blažene Djevice Marije (spominje se prvi put god. 1357., no vjerojatno je postojao još u XIII. st.), koji je sredinom XVII. st. preseljen izvan gradskih zidina u Dugu ulicu ispod Kamenitih vrata. Kaptolska je jurisdikcija imala hospital sv. Elizabete u Podzidu, ispod južnih kaptolskih vrata koja su vodila prema izvoru Manduševcu (blizu današnje Bakačeve ulice; spominje se od sredine XIV. st.). Biskupska je pak jurisdikcija imala svoj hospital sv. Antuna uz istoimenu crkvu u Laškoj Vesi ispod jugoistočne kule biskupskoga grada (spominje se u XV. st., ondje je biskup Martin Borković 1687.–91. utemeljio crkvicu sv. Martina s istoimenim hospitalom, danas je ondje smješten Katolički bogoslovni fakultet, Vlaška 38). Negdje prema Savi postojao je i leprozorij sv. Petra, koji je imao vinograd Špitalščak i sjenokošu Špitalščicu.

Svi ti hospitali nisu zadovoljavali potrebe ni u normalnim okolnostima. Još 26. ožujka 1779. obratio se zagrebački magistrat biskupu Josipu Galjufu s molbom da se sruše trošne crkva Trpećeg Isusa na Harmici i bivša župna crkva sv. Margarete te da se tim i drugim sredstvima sagradi bolnica na prostoru nekadašnjega isusovačkog vrta na Harmici, koji su isusovci držali od 1675., a koji je nakon ukinuća isusovačkog reda god. 1773. pripao gradu. Nakon biskupova pristanka nabavljen je i dio građevnog materijala te se namjeravalo početi s gradnjom bolnice već 1780., no daljnjih je godina rješavanje tog pitanja zastalo. God. 1785. u Zagrebačkoj se županiji pojavila velika epidemija neke groznice (vjerojatno influence, no možda i tifusa) i svi hospitali, sve su kuće bile pune bolesnika.

Takvo očajno stanje ponukalo je velikog župana Zagrebačke županije Nikolu Škrlca da se pobrine za bolnicu i to po uzoru na bečku Opću bolnicu *(Allgemeines Krankenhaus*) izgrađenu po želji cara Josipa II. Škrlec je isposlovao da se kamate od dijela Zagrebačke županije iz tzv. hrvatske zaklade (koju je 1770. carica Marija Terezija od ubranoga poreznog viška namijenila za obrt i trgovinu, za pučke škole, sirotišta i bolnice) upotrijebe za gradnju zagrebačke bolnice. Posebni županijski odbor, izabran za tu svrhu, obratio se 3. ožujka 1792. poglavarstvu slobodnoga i kraljevskoga grada Zagreba da dopusti gradnju bolnice, da se na novu bolnicu prenesu nekretnine i zaklade staroga gradskog hospitala ispod Kamenitih vrata, zaklade gradskih kapela Trpećeg Isusa na Harmici, Sv. Margarete u Ilici i Sv. Ivana Nepo-

* **Hrvatsko društvo za povijest medicine Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb** (prim. Vladimir Dugački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. V. Dugački, Rešetarova 30, 10 090 Zagreb

Primljeno 30. ožujka 2006., prihvaćeno 30. svibnja 2006.

muka u Mesničkoj ulici, da se novoj bolnici predaju i neke druge ostavštine. Poglavarstvo je tu molbu ubrzo povoljno riješilo, biskup Maksimilijan Vrhovac dao je suglasnost da se proda biskupska bolnica u Vlaškoj ulici te da se dobiveni novac upotrijebi za novu bolnicu, pojedini su građani dali priloge u novcu ili građevnom materijalu, tako da je gradnja nove bolnice započela god. 1794. Već kako su pristizala novčana sredstva bolnica se gradila dio po dio, pa je zbog pomanjkanja sredstava gradnja sporo napredovala. Za vrijeme napoleonskih ratova, god. 1800. u Zagreb je došla množina ranjenih i bolesnih vojnika te novaka na vježbu. Budući da bolnica još nije bila dovršena, biskup Vrhovac je o svom trošku osposobio zgradu za vojnu bolnicu. Vojska se tom zgradu koristila ne samo za bolničke svrhe već i kao vojarnom za novake, za skladišta i spremišta, za konak četa koje su prolazile kroz Zagreb, pa je zgrada prilično oštećena. U lipnju 1803. glavna skupština Zagrebačke županije odlučila je da se zgrada hitno popravi. Izabran je »hospitalski odbor« na čelu s biskupom Vrhovcem, koji je iz Požuna (Bratislave) pozvao red milosrdne braće Ivana od Boga da preuzme upravu i opskrbu te nove ustanove »za vboge, betežnike i nore«, koja je radi štednje ujedinjavala ubožnicu, bolnicu i umobolnicu s javnom ljekarnom i kapelom Trpećeg Isusa (koja je služila i za građanstvo). Biskup Vrhovac izdao je 4. listopada 1803. zakladnicu u kojoj se navodi da se u ubožnici (»nemoćnici«) može doživotno uzdržavati 28 ubogara. U bolnicu su se primali samo akutni bolesnici obaju spolova, bez razlike staleža i vjere, za siromahe je postojalo 16 besplatnih postelja, no postojale su i zakladne postelje (uzdržavali su ih razni zakladnici jednokratnom uplatom od 2000 forinti) te plative postelje (za koje su se plaćala u zajedničkoj sobi 24 krajcara na dan ili u zasebnoj sobi 1 forint na dan); ukupno 32 postelje. Prostor za muškarce i žene bio je posve odijeljen, čak je svaka strana imala posebno stubište, no žene se nisu rado primale. U umobolnicu su se primali i mirni i »bjesneći« bolesnici. Ljekarna je bila javna, ali pod upravom reda milosrdne braće, koji je ovdje ostvarivao znatne prihode. Dana 23. kolovoza 1804. zagrebačka je Opća bolnica svečano otvorena.

Do kraja 1804. godine bilo je primljeno 150 bolesnika (116 muškaraca i 34 žene). No, u zgradi je još desetak godina ostala i vojna bolnica. U poseban su se protokol bilježili podaci kao ime i prezime, dob, zanimanje, prebivalište, vjeroispovijest, podaci o roditeljima i bračnom drugu, podaci u kakvoj je odjeći bolesnik došao (dobra, loša, osrednja) i je li imao novca, nadnevak primitka, dijagnoza bolesti (u granicama ondašnjih mogućnosti), broj sobe te nadnevak otpusta odnosno smrti. Taj najstariji sačuvan bolnički protokol u Hrvatskoj pisan je na njemačkom jeziku, većina dijagnoza je na latinskome. Sačuvane su dvije knjige: 1804.–1820. i 1821.–1829. pohranjene u Odsjeku za povijest medicine Zavoda za povijest i filozofiju znanosti HAZU. Iz protokola je razvidno da je među bolesnicima bilo najmanje Zagrepčana, da su bolesnici bili pretežito siromašni: sluge, kalfe i trgovački pomoćnici koji su pošli u svijet da potraže svoju sreću.

Bolnička je zgrada bila jednokatnica s kapelom Trpećeg Isusa u sredini, imala je velik vrt i voćnjak iza zgrade. Tada na čitavoj južnoj strani Harmice nije bilo ni jedne jedine kuće, isto tako ni u današnjoj Gajevoj i Teslinoj, tako da je Bolnica bila izvan grada, ali opet ne daleko. No, već 1811. magistratsko izvješće spominje da je Bolnica na neprikladnu mjestu zbog prašine koja se diže od poštanskih kočija koje su pristizale na Harmicu, zbog buke sajma na Harmici i larme obližnjih krčmi. Osim toga Bolnica je ubrzo postala premalena pa je 1819. biskup Vrhovac dao veliku svotu novca da se sagradi i drugi kat. Tada je bolnička zgrada dobila klasicističko pročelje, odlikovala se svojom veličinom (bila je tada najveća zgrada u Zagrebu) i ljepotom, navještajući novo doba u izgradnji Zagreba. Tijekom vremena Bolnica je bila dograđivana prema vrtu i već formiranoj Gajevoj ulici (koja se tada zvala Bolnička ulica). Glavna dvokatna zgrada imala je ukupnu površinu od 2470 m^2. U bolnički kompleks ulazili su još vrt i četiri dvorišta te jedna jednokatnica (ukupne površine 450 m^2) i oveća prizemnica (površine 750 m^2). Te su zgrade služile kao spremišta, staje, konjušnice, mrtvačnica, a u dvorišnim zgradama bio je i odjel za umobolne (poznat kao zloglasni odjel br. 13) i odsjek za »bludobolne« djevojke. Na strani današnje Gajeve bio je kolni ulaz u bolnicu. Kad je biskup Vrhovac dao dograditi II. kat, uspostavio je još 6 bolesničkih postelja za žene. Brigu nad bolesnicama vodila je poglavarica, kojoj je bila pridijeljena jedna sluškinja. U ženski odjel smjeli su od muških osoba ulaziti samo liječnik, ranarnik i ispovjednik.

Konvent milosrdne braće (taj je red utemeljio sv. Ivan od Boga u Granadi 1538.) nije dobivao nikakve plaće niti je smio imati vlastite imovine, a uzdržavao se nizom nadarbina (oranice, vinogradi, šume, vrtovi, kmetovi), prihodima od ljekarne, milodarima. Izgleda da redovnici nisu bili jako revni, jer je Bolnica u nekoliko navrata opominjana, čak i kažnjavana zbog nereda i nečistoće, a bilo je i ozbiljnih



Slika 1. *Bolnica milosrdne braće početkom 19. stoljeća*

Figure 1. *Brothers of Charity Hospital at the begining of 19th century*



Slika 2. *Zakladna bolnica na Jelačićevu trgu*
Figure 2. *Foundation Hospital on Jelačić square*

primjedaba na dvorbu i njegu bolesnika te na samovoljno ponašanje redovnika. Tako je Zbor liječnika Hrvatske 1893. prosvjedovao što je uprava Bolnice namjestila nekog stranog liječnika, koji ni hrvatski ne zna. Istini za volju valja pripomenuti da je među priorima konventa milosrdne braće bilo i liječnika, primjerice oko 1890. spominje se dr. Gregur Waršalik, koji je bio i član Zbora liječnika Hrvatske. Osim toga red milosrdne braće, kojemu je bila povjerena samo skrb i uprava, nepovlasno se u gruntovnicu upisao kao vlasnik te javne bolnice, zbog čega se od 1884. do 1916. vodila maratonska parnica, koju su redovnici na kraju izgubili. Tada je službeni naziv Bolnice bio »javna i sveopća bolnica milosrdne braće«, dok ju je puk zvao »špital kod palancegerov« (iskrivljeno prema Barmherziger = milosrdnik).

Bolnica milosrdne braće bila je prva naša medicinsko-nastavna ustanova u ovom dijelu Hrvatske. Naime ovdje je magistar kirurgije i porodništva Zagrepčanin Rudolf Lamprecht (1781.–1860.) otvorio 2. travnja 1812. privatnu kirušku školu. U školu se upisalo 10 učenika, ali su nepovoljne okolnosti ubrzo otjerale Lamprechta iz Zagreba i škola je prestala radom nakon prvog semestra. Da je potrajala, možda bi bila zametak ili bar pokušaj stvaranja domaćega medicinskog fakulteta. Lamprecht je kasnije postao profesor porodništva i ravnatelj opstetričke klinike uglednog Sveučilišta u Padovi.

U prvoj polovici XIX. st. vrhovni upravitelj Bolnice od 1832. bio je dr. Ivan Kristofor Daubach (1766.–1843.), najprije zagrebački gradski fizik (fizik je bio naziv za liječnika u javnoj zdravstvenoj službi), a od 1835. vrhovni liječnik (praliječnik) kr. Hrvatske i Slavonije. U isto je doba u toj bolnici okulist Ivan Szabo 1831. obavio prvu operaciju katarakte (metodom reklinacije).

Kad je god. 1857. nemoćnica u bolničkoj zgradi ukinuta, jer je u Novoj Vesi osnovana gradska ubožnica te kad su nemirni psihijatrijski pacijenti premješteni u novoosnovani (1879.) Zemaljski zavod za umobolne u Stenjevcu (danas Psihijatrijska bolnica Vrapče), živnuo je i bolnički rad u Bolnici milosrdne braće (koja tada ima oko 400 kreveta).

II. razdoblje: 1871.–1918.

70-ih godina XIX. st. spominje se u Bolnici nadliječnik dr. Ivan Kulper, »doktor medicine i chirurgije, magister primaljstva i očarstva« (1828.–1893.). God. 1871. ustrojavaju se u Bolnici četiri odjela – za interne i eksterne bolesti te odjel za umobolne i rodilište. Prvi voditelj *internog odjela* (od 1871. do kraja života) bio je dr. Aleksandar Mraović ml. (1837.–1874.), najprije II. fizik grada Zagreba. Uz brigu za interni odjel vodio je nadzor i nad odjelom za umobolne. Na *eksternom* je pak odjelu voditelj od 1871. do l889. bio prim. dr. Josip Fon (1846.–1899.). On je začetnik moderne kirurgije u Hrvatskoj, jer je uveo Listerovu antisepsu i prvi u nas izvodio velike abdominalne operacije; tako je 1878. izveo prvu ovariotomiju, što je bila prva laparotomija u Hrvatskoj. Pri operacijama je rabio inhalacijsku narkozu. Uz vodstvo eksternog odjela vodio je i rodilište. Istaknuo se i kao prednjak Hrvatskoga Sokola, klizač i tajnik »Društva za obranu lova u kr. Hrvatskoj i Slavoniji« te planinar. Njegovom je zaslugom Bolnica milosrdne braće stekla dobar glas ne samo u Hrvatskoj već i izvan nje. Međutim, došao je u sukob s bolničkom upravom, koja je smatrala da je njegov način rada skopčan s prevelikim troškovima, zbog čega je napustio bolnicu 1889. Kao sekundarni liječnik kod Fona je do 1885. radio dr. Teodor Wikerhauser, a nakon njega dr. Josip Antolković. Prim. Fona nasljeđuje do 1895. prim. dr. Bogdan pl. Jakopović, do tada »uzrički« liječnik kr. sudbenog stola u Zagrebu. Još prije Fona, 1886. nezadovoljan je iz Bolnice otišao i prim. dr. Ladislav Rakovac (1847.–1906.), od 1874. nasljednik Mraovića na čelu internog odjela, a uz to i šef »ludničkog razdjela«. On nije bio posebno educiran kao internist, već autodidakt i empiričar. Kao kasniji tajnik zdravstvenog odjela Zemaljske vlade brinuo se za javno zdravstvo u Hrvatskoj, izradivši niz zakonskih propisa i uredaba o zdravstvu. Kao predsjednik Zbora liječnika kr. Hrvatske i Slavonije (1880.–1882. i opet 1893.–1906.) važan je za procvat Zbora (u kojem i danas postoji visoko odličje koje nosi njegovo ime). Nasljeđuje ga 1886. prim. dr. Josip Weingerl, no on već početkom 1887. postaje kupališni liječnik u Krapinskim Toplicama, pa interni odjel do 1922. vodi prim. dr. Eugen Sladović pl. Sladoević, do tada općinski i privatni liječnik u Supetru na Braču, koji je 1903.–1909. bio i ravnatelj bolnice. On je bio inicijator i prvi predsjednik Hrvatskoga filatelističkog društva.

Zanimljivo je jedno statističko izvješće Bolnice iz 1877.: 13,7% kazuistike činile su »opće bolesti« poput obične groznice, reumatizma te kaheksije nakon groznice, 11,7% otpadalo je na »bolesti probavila« (uglavnom želučani i crijevni katar), 10,7% bilo je »bludnih bolesti« (najviše sekundarnog stadija luesa), 10,5% otpadalo je na plućnu tuberkulozu i skrofulozu, 9,7% činile su bolesti živčevlja, 9,3% bolesti kože, 6,3% bolesti ženskog spolovila, 6,1% bilo je ozljeda, 5,1% »bolesti dihala« (upala pluća i porebrice te plućni emfizem), 3,8% bilo je očnih bolesti (razni oblici »užgaline« i »biona«, tj. katarakta) te 13,1% ostalih bolesti.

Godine 1895. otvara se u Bolnici milosrdne braće *očni odjel.* Prim. dr. Vinko Lušić-Matković (1861.–1931.), prvi hrvatski školovani oftalmolog, osnovao je 1894. pri eksternom odjelu Bolnice trahomski pododjel, koji sljedeće godine osamostaljuje u poseban odjel (prvi takve vrste u Hrvatskoj) i vodi do 1919. Napose se bavio organizacijom protutrahomske službe u Hrvatskoj, prvi je u medicinskoj literaturi upozorio na fizikalno-kemijske promjene suza kod očnih upala i na važnost fizikalno-kemijskog ispitivanja očne vodice.

Četvrti po redu bolnički odjel bio je *dermatovenerološki odjel*, koji se 1906. izdvojio iz eksternog odjela, a vodio ga je od početka do 1937. prim. dr. Janko pl. Thierry (1874.–1938.), koji se u Bolnici nalazio od 1901. kao sekundarni liječnik. On je prvi pionir venerologije u Hrvatskoj. Još 1910. kad je Salvarsan, koji je značio revolucionarnu prekretnicu u liječenju sifilisa, bio u eksperimentalnoj fazi,



Slika 3. *Zakladna bolnica početkom 20. stoljeća*
Figure 3. *Foundation hospital at the begining of the 20th century*



Slika 5. *Ženska bolesnička soba*
Figure 5. *Women's ward*



Slika 4. *Dvorište zakladne bolnice*
Figure 4. *Foundation Hospital's backyard*



Slika 6. *Operacijska dvorana*
Figure 6. *Surgery room*

on je u Bolnici započeo liječenje tim preparatom i o svojim prvim rezultatima obavještavao nobelovca Paula Ehrlicha. Radio je na organizaciji mjera zaštite protiv spolnih bolesti, a napose se bavio zdravstvenim prosvjećivanjem.

Od 1895. do 1915. *kirurški odjel* bolnice vodi prim. dr. Dragutin (Karl) Schwarz (1868.–1917.), do tada bolnički liječnik u Osijeku. On spada u red najistaknutijih hrvatskih kirurga, a dao je i doprinos svjetskoj kirurgiji inauguriravši pojam *ulcus penetrans.* Napose je unaprijedio digestivnu kirurgiju, no bavio se i urologijom i neurokirurgijom. Niz kirurških zahvata koje je izveo bio je za našu kirurgiju pionirskog značenja. Posebno je važan njegov doprinos anesteziologiji, u koju je, prvi u nas, uveo lumbalnu anesteziju. Schwarza na mjestu primarnog liječnika kirurškog odjela nasljeđuje prim. dr. Antun Gottlieb (1880.–1967.). On je od 1905. specijalizirao kirurgiju kod dr. Schwarza, a potom je od 1912. bio voditelj kirurškog odjela Županijske bolnice u Bjelovaru, gdje je poduzeo za ono vrijeme veoma smione kirurške zahvate, npr. 1913. prvu resekciju želuca u Hrvatskoj. Od 1915. do 1930. vodi kirurški odjel Bolnice milosrdne braće, zauzimajući se za modernizaciju kirurške opreme, razvoj laboratorija i prilagođavanje operativne tehnike i njege bolesnika razini europske medicine. Ponajviše se bavio digestivnom kirurgijom, ali je prvi u nas izveo resekciju grkljana zbog karcinoma (1918.) i torakoplastiku kod kavernozne tuberkuloze pluća (1919.). Odgojio je najistaknutije predstavnike čitave jedne generacije naših kirurga.

Od 1909. do 1930. *ravnatelj* bolnice bio je prim. dr. Pavao Ćulumović (1868.–1963.), kojeg s pravom nazivaju »ocem hrvatske moderne interne medicine«. Još kao sekundarni bolnički liječnik u Osijeku istaknuo se poznavanjem kliničke medicine i talentom dijagnostičara. Njegova rasprava o akromegaliji (1894.) prva je hrvatska znanstvena publikacija iz područja endokrinologije, a 1898. prvi je dijagnosticirao pelagru i upozorio na njezino značenje u našoj narodnoj patologiji. U Bolnici milosrdne braće, u kojoj je osim ravnateljske dužnosti bio i 1922.–1934. voditelj *internog odjela*, uveo je sustavnu laboratorijsku dijagnostiku. Istaknuo se i kao pedagog te je još prije osnutka Medicinskog fakulteta u Bolnici održavao tečajeve iz interne medicine za praktične liječnike. Bio je i predsjednik Zbora liječnika Hrvatske (1932.–1935.). Eto, s takvim je korifejima Bolnica milosrdne braće dočekala I. svjetski rat.

U Zagrebu je tada postojala još samo jedna opća bolnica – Bolnica milosrdnih sestara, osnovana 1846. pri samostanu sv. Vinka Paulskog u Frankopanskoj ulici nastojanjem zagrebačkog nadbiskupa kardinala Jurja Haulika. Ona je 1871. zbog skučenog prostora preseljena u Ilicu 83, a potom 1894. na današnju lokaciju u Vinogradskoj cesti. Zagreb je još od 1877. imao Zemaljsko rodilište, spojeno s Primaljskim učilištem, također u Ilici 83, a dvije godine kasnije u Ste-



Slika 7. *Rušenje zakladne bolnice*
Figure 7. *Demolishion of the Foundation Hospital*

njevcu (Vrapču) otvoren je Zemaljski zavod za umobolne, u koji su 15. i 16. studenoga 1879. omnibusima i fijakerima prevezena 133 »umobolnika« iz »ludničkog razdjela« Bolnice milosrdne braće. Otvorenjem Zemaljskog rodilišta i Zavoda za umobolne rasterećeni su kapaciteti Bolnice milosrdne braće. Zagreb je imao i vojnu bolnicu u Vlaškoj ulici te na Zelenom brijegu paviljon za izolaciju »kužnih bolesnika« (zametak kasnije Bolnice za zarazne bolesti), no kao glavni grad nije imao zemaljske (državne) bolnice a naravno ni kliničke bolnice, jer je Medicinski fakultet otvoren krajem 1917. godine.

Stanje u Bolnici bilo je katastrofalno, kao što to svjedoči nalaz povjerenstva, koje je Bolnicu pregledalo 6. i 7. travnja 1883. pa je vrijedno navesti niz zamjerki o stanju u Bolnici: U kuhinji je jelo nađeno ukusno i čisto, no ne baš obilno, kruh i vino bili su bez prigovora. Međutim, sama kuhinja nađena je neuredna i prljava. Povjerenstvo se slučajno zateklo u Bolnici prigodom podjele ručka, pa je uvidjelo da je obmanuto, jer je primjerice teleća pečenka zapravo bila kost prekrivena zapečenom kožicom, a ni vino nije bilo isto, kao što je povjerenstvu najprije ponuđeno, već razrijeđeno i kiselo. U skladištu za brašno nađeno je dosta paučine i jedan uginuli miš. Na tavanu je bilo skladište posteljine i rublja, koje je pronađeno poderano, neisprano i puno mrlja, a također su madraci i slamarice bili puni mrlja od mokraće i uprljani izmetom; to tzv. »čisto« rublje bilo je smješteno zajedno s civilnom odjećom ležećih bolesnika. U sobama su nađeni zamazani i djelomice poderani jastuci, slama u slamaricama bila je stara, još mokra od mokraće prijašnjih bolesnika (a trebala se prema propisima mijenjati i spaljivati nakon svakog bolesnika). Bolesnička je odjeća nađena poderana i nečista. Bolesničke su sobe bile prenatrpane – gotovo krevet do kreveta te je povjerenstvo procijenilo da na svakog bolesnika dolazi oko 21,27 m^3 prostora (dok su higijenski propisi tražili 60–70 m^3). Kreveti su bili tik do prozora, sobe prljave, hodnici ispunjeni ormarima koji su onemogućavali šetnju bolesnika za ružna vremena, s hodnika se pružao pogled na dvorište gdje je mrtvačnica, pred kojom su pod vedrim nebom bili naslagani lijesovi, što je vrlo depresivno djelovalo na bolesnike. Kupaonice su također nađene pune smeća, izmeta i druge nečistoće. Na kirurškom su odjelu ambulantni pacijenti da bi ušli u operacijsku dvoranu, prolazili kroz sobu već operiranih bolesnika remeteći im mir i protiv svih načela higijene. Lijekovi su se dijelili u staklenkama bez čepa i bez oznake o kojem se lijeku radi pa zamjena lijeka nije bila isključena. Bolnička (danas Gajeva) ulica bila je široka samo 7 m pa se sve vidjelo iz kuća nasuprot bolnici; doduše mjestimično su bili postavljeni zastori koji su opet kupili prašinu i onemogućavali cirkulaciju zraka. Nedjeljom i blagdanom puk je, da bi došao do kora crkvice Trpećeg Isusa, ulazio kroz bolnička vrata i prolazio kroz bolničke hodnike susrećući se s poslužiteljima koji su nosili jelo, noćne posude i prljavo rublje. Razizemlje je, osim ljekarne, bilo iznajmljeno za stanove i trgovine, a prema Gajevoj se ulici nalazila novinska tiskara, čiji su strojevi cijeli dan potresali zgradu i stvarali buku. U bolničkoj se zgradi nalazila i policijska postaja (tzv. *crvena lampa*) te su pritvoreni skitnice i pijanci noću stvarali viku i buku. Dvorišta su bila prljava, puna smeća, ljudskog i životinjskog izmeta, ostataka hrane kojima se hranila živad. U jednom pokrivenom prostoru dvorišta stajala su nosila za nošenje bolesnika i za odnošenje mrtvaca, no služitelj nije znao objasniti koja nosila čemu služe. U dvorištu se nalazio drveni zahod pun izmeta te nekoliko septičkih jama pokrivenih trulim poklopcima, pa se dvorištem širio smrad izmeta, a i smrad užeglog piva, jer su u jednom kutu bile nabacane prazne pivske bačve. Dodajmo još k tomu da se u starim voltama tijekom vremena nakupilo dosta vlage pa je bolnica zaudarala na plijesan, da su podrumi bili puni štakora, da je buka sajma na Jelačićevu trgu i galama iz obližnjih krčmi te zvonjava konjskog tramvaja itekako ometala bolesnički mir tako da bolnica ni svojim smještajem ni kapacitetima više nije zadovoljavala potrebe grada koji je upravo bujao.

Na osnovi tog izvješća zastupstvo slobodnoga i kraljevskoga grada Zagreba zaključilo je 8. lipnja 1883. da se posebnom predstavkom zamoli vlada da što prije podigne zemaljsku bolnicu na nekom prikladnijem mjestu, a da se Bolnica milosrdne braće napusti. Pitanje zemaljske bolnice bilo je stalno prisutno pa je vlada razmišljala o njezinoj gradnji s 500–600 postelja na Šalati ili kraj današnjeg Kvaternikova trga. Bez obzira na lokaciju ona se trebala urediti tako da bi, kad se otvori Medicinski fakultet, mogla služiti i kao klinička bolnica. U ožujku 1885. i Zbor liječnika Hrvatske uputio je o tom pitanju memorandum gradskom poglavarstvu posebno napominjući što bi se dogodilo kad bi buknula neka epidemija budući da nije bio predviđen prostor za »kužne« bolesti. Gradsko poglavarstvo bilo je 1896. voljno preuzeti bolnicu i srušiti je te isplatiti Redu milosrdne braće 350.000 forinti, ako red pristane sagraditi na vlastitom zemljištu i vlastitim sredstvima novu bolnicu s najmanje 600 kreveta, preuzeti ljekarnu i kapelu te ih uzdržavati o vlastitom trošku, zajamčiti gradskoj općini 7,5 besplatnih kreveta na dan i opskrbninu od 50 novčića na dan. Ta bi se bolnica uknjižila kao vlasništvo reda milosrdne braće. Iz postojećih dokumenata razvidno je da se ta bolnica trebala sagraditi u Vlaškoj ulici nasuprot Draškovićevoj, a gradska je općina bila voljna o svom trošku izvesti vodovod, kanalizaciju, dovod plina i prilazne ceste iz grada i prema groblju na Mirogoju, no do konačnog dogovora ipak nije došlo. Budući da je red milosrdne braće 1916. izgubio 32-godišnju parnicu glede vlasništva nad Bolnicom te uoči sloma Austro-Ugarske napustio Hrvatsku, Bolnicu je preuzela država, pa od 1918. ona nosi ime Zakladna bolnica, jer je krajem XVIII. st. sagrađena uz pomoć brojnih zaklada.

III. razdoblje: 1919.–1930.

Odlaskom reda milosrdne braće, njegu bolesnika, rad u kuhinji, praonici i šivaonici preuzimaju milosrdne sestre sv.

Križa iz Đakova. Dana 7. siječnja 1919. pristiglo je 25 sestara i 2 kandidatice, da bi kasnije broj sestara postupno rastao (one će u bolnici ostati do ljeta 1949.). Godine 1919. kad je u Zagrebu osnovan Pasteurov zavod, proizvodni i ambulantni dio bili su smješteni u prostoru Bakteriološkog zavoda u Kačićevoj 9, dok je stacionarni dio smješten u Zakladnu bolnicu. Sljedeće se godine čitav Pasteurov zavod smješta u Zakladnu bolnicu, no srećom je taj provizorij trajao samo nekoliko mjeseci.

Nakon I. svjetskog rata Bolnica se reorganizira. Uz četiri postojeća odjela (kirurški, interni, očni, dermatovenerološki) formira se još šest odjela: neuropsihijatrijski, rendgenološki, odjel za tuberkulozu, otorinolaringološki, ginekološki i odjel za zubne bolesti.

Ravnatelj bolnice i dalje ostaje prim. dr. Pavao Ćulumović kroz čitavo to razdoblje (do kraja 1930.). Kad u Zagrebačkoj oblasti 1928. dolazi do velike redukcije bolničkog osoblja, tobože »iz budžetskih razloga«, a koja je imala političku pozadinu, on bude smijenjen, a također i prim. Thierry. Nakon brojnih protesta ta je odluka ipak opozvana. Uz ravnatelja postavljen je i administrativni upravitelj: to je bio dr. med. Dragan Plentaj. Od 1922. do 1934. prim. Ćulumović je i predstojnik *internog odjela*. Na tom je odjelu kao primarijus i zamjenik predstojnika 1928.–1929. radio dr. Makso Grossmann, koji je 1920.–28. bio pristav (stariji asistent) Interne klinike. U Zakladnoj se bolnici nije dugo zadržao jer već 1929. postaje predstojnik internog odjela novoosnovanog Merkurova sanatorija u Zagrebu. Bavio se bolestima metabolizma, napose dijabetesom.

Kirurški odjel i dalje vodi prim. dr. Antun Gottlieb do 1930., kad je umirovljen iz političkih razloga zbog svog pravaškog opredjeljenja, te ostavši bez državne službe, djeluje u svom sanatoriju na Srebrnjaku 100 (gdje je danas Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava djece i mladeži). Kao primarijus na tom odjelu početkom 20-ih godina radi dr. Milan Schwartz, a 1928.–30. ambulantu za ortopedsku kirurgiju vodi prim. dr. Mato Šarčević, kasnije voditelj ortopedskog odjela u Osijeku. Godine 1920.–23. sekundarni liječnik kirurškog odjela je i dr. Ferdo Grospić, koji će 1924. prijeći u Ortopedsku bolnicu na Sv. Duhu, i biti 1927.–31 njezin ravnatelj.

Dermatovenerološki odjel i dalje vodi prim. dr. Janko Thierry do 1937. Literarne crtice iz liječničkog života s poučnom zdravstveno-prosvjetnom notom pod naslovom *In dosis refractis (U malim obrocima)* objavit će god 1935. u Zagrebu. Godine 1919. *očni odjel* preuzima prim. dr. Dragutin Certin (1890.–1970.), koji je došao iz Bolnice milosrdnih sestara gdje je specijalizirao kod prim. dr. Kurta Hühna. Iste godine prim. dr. Ivan Herzog (Hercog) nakon specijalizacije iz neuropsihijatrije u inozemstvu osniva u Zakladnoj bolnici *odjel za živčane i duševne bolesti*, prvi takve vrste u Hrvatskoj. Taj će odjel Herzog voditi sve do 1949. uz prekid za vrijeme II. svjetskog rata (1941.–45.). Prihvativši moderne tečevine tadašnje psihijatrije, uveo je humani pristup duševnim bolesnicima i napredne metode u liječenju psihoza. Pri odjelu je 1935. osnovao našu prvu mentalnohigijensku ustanovu – Stanicu za psihohigijenu. Na odjelu je od 1923. do 1940. radio prim. dr. Ivo Glavan, voditelj psihijatrijskog odsjeka, autor našeg prvog udžbenika neurologije *Dijagnostika živčanih bolesti* (1937.). Pod naslovom *Živčane bolesti. Dijagnostika i terapija* taj će priručnik do god. 1966. doživjeti još tri izdanja. Neposredno prije odlaska iz Zakladne bolnice Glavan će prirediti i priručnik *Kliničko značenje i dijagnostička vrijednost patoloških refleksa* (1940.). Te će godine biti premješten u Osijek kao osnivač i voditelj neuropsihijatrijskog odjela.

Dr. Herzog je u toj bolnici djelovao još od 1909. na internom odjelu (na kojem su se liječili i neurološki bolesnici), a od 1912. ondje je vodio i rendgenski laboratorij, budući da je Bolnica nabavila rendgenski uređaj još 1907. S njim u laboratoriju od 1917. radi prim. dr. Laza Popović (1877.–1945.) koji će 1919. postati voditelj *rendgenskog odjela* Zakladne bolnice. On je kao gradski i privatni liječnik u Srijemskim Karlovcima još 1904. posjedovao mali rendgenski uređaj te se u nekoliko navrata usavršavao kod prof. Guide Holzknechta u Beču. Godine 1922. izabran je za izvanrednog profesora rendgenologije zagrebačkoga Medicinskog fakullteta, no i dalje ostaje raditi u Zakladnoj bolnici sve do 1927. kad preuzima vodstvo novoosnovanoga Centralnoga rendgenološkog instituta Medicinskog fakulteta u Draškovićevoj ulici (godine 1931. bio je izabran za redovitog profesora). Još za vrijeme rada u Zakladnoj bolnici objavio je *Upute za snimanje slika rentgenom* (1919.), sastavljene prema Holzknechtovu priručniku te dva opsežna sveska *Kliničke rentgenologije* (1923.–1925.; ostala dva sveska objavit će 1928.–1935.). No on će i dalje do 1929. biti privremeni šef rendgenskog odjela bolnice, a potom ga nasljeđuje prim. dr. Rikard Bauer, kasniji rendgenolog »Merkurova« sanatorija. Od 1929. njegov je asistent dr. Ljubo Dorić.

Godine 1920. prim. dr. Vladimir Ćepulić u Zakladnoj bolnici osniva *Odjel za tuberkulozu*, a sljedeće godine prvi antituberkulozni dispanzer u sjevernoj Hrvatskoj. U Bolnici će ostati do 1934. kad te dvije ustanove spaja u samostalan Institut za tuberkulozu, kojemu postaje predstojnikom. Od 1927. on je profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta te kasnije predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora (1935.–1945.). Postavio je osnove moderne antituberkulozne službe u Hrvatskoj, napose je proučavao socijalnomedicinske činitelje u epidemiologiji tuberkuloze. Za vrijeme svog djelovanja u Bolnici objavio je sljedeće knjige: *Plućna tuberkuloza* (1927.), *Tuberkuloza kosti i zglobova* (1926., zajedno s ortopedom dr. Edom Deutschem), *Tuberkuloza* (1934.). U siječnju 1921. osnovao je i do 1925. vodio Školu za sestre pomoćnice, prvu školu za stručnu izobrazbu medicinskih sestara u nas. Od osnutka do rujna 1923. Škola je bila smještena u prostoru Zakladne bolnice, potom je preseljena u Mlinarsku ulicu, gdje se i danas nalazi. Kao predavaonica učenicama je služila blagovaonica za redovnice, dok sobu za dnevni boravak ispočetka nisu imale, već su ono malo slobodnog vremena provodile stojeći po bolničkim hodnicima. Tek nakon tri mjeseca prim. Thierry odvojio je od svog odjela dvije sobe i dodijelio Školi, jednu za sestru nadstojnicu, drugu za dnevni boravak. Od 7 do 12 sati učenice su prakticirale po odjelima Zakladne bolnice, a od 14 do 19 sati imale su teorijsku nastavu i korepeticije. Od liječnika Zakladne bolnice prvi su predavači bili prim. Ćulumović (patologija i interne bolesti), prim. Ćepulić (tuberkuloza, psihijatrija i socijalna skrb), prim. Gottlieb (kirurgija), prim. Certin (okulistika, trahom) i prim. Thierry (spolne bolesti). Odjel za tuberkulozu imao je ispočetka 47 kreveta, ali raspoređenih u samo tri bolesničke sobe. Da se bar djelomično omogući provođenje higijensko-dijetetičkog liječenja, prozori bolesničkih soba držani su danonoćno otvoreni. Kreveti bolesnika s izvanplućnom tuberkulozom, kojima je bila potrebna helioterapija, smještavani su uz prozore da bi bolesnici mogli uhvatiti bar malo sunca. Godine 1928. odjel je premješten u prostor bolnice u Velikoj Gorici, no ubrzo je vraćen na Jelačićev trg, ali u reduciranu obliku sa samo 20 kreveta.

Otorinolaringološki odjel od 1920. vodi prim. dr. Milko Zec (umro 1928.), a od 1928. prim. dr. Bogdan Banjanin (rođen 1898., bio je stažist u Zakladnoj bolnici od 1925., a potom asistent Klinike za uho, nos i grlo). Godine 1926. osnovan je pri Zakladnoj bolnici i *ginekološko-porođajni odjel,* vodstvo kojeg je povjereno dr. Davidu Eisenstädteru (1888.–1941.). Taj je čin izazvao prosvjed Zbora liječnika Hrvatske s razloga što Eisenstädter nije imao još uvjete za primarijusa, a osim toga Zbor je smatrao da higijenski uvjeti u Bolnici nisu takvi da bi se ondje mogao stvoriti porođajni odjel. Zbog toga je samostalna ginekologija djelovala kratko, potom kao odsjek kirurškog odjela, a vodio ga je prim. dr. Eisenstädter, kad je za to stekao potrebne uvjete. Od 1928. njegov je zamjenik bio dr. Rafael Dolinšek. Od 1928. *Odjel za zubne bolesti* (točnije rečeno zubni ambulatorij) vodio je dr. Oskar Kadrnka.

Zakladna je bolnica tada imala 438 postelja, gospodarstvo na Jelenovcu s vinogradom, voćnjakom, svinjogojstvom i šumom te još neka zemljišta.

Već je spomenuto da su se još krajem XIX. st. počeli voditi razgovori o rušenju te derutne i neprikladne bolnice, no to se pitanje stalno odgađalo. Dana 8. listopada 1929. donesen je Zakon o osnivanju nove zaklade »Zakladna bolnica u Zagrebu«, utemeljitelji koje su bili Prvostolni kaptol zagrebački, Nadbiskupija zagrebačka, Oblasna samouprava zagrebačka i Općina grada Zagreba, a na koju je prenesena sva pokretna i nepokretna imovina bivše zaklade »Hospital u Zagrebu«. Tako će poseban Zakladni odbor voditi poslove oko rušenja stare i gradnje nove Zakladne bolnice. Čelnici Družbe Braće Hrvatskoga Zmaja Velimir Deželić st. i Emilije Laszowski intervenirali su kod Gradskog poglavarstva da se zgrada ne ruši, već obnovi i u nju smjeste Gradska knjižnica, Gradski muzej i Arhiv grada Zagreba. Međutim, na sjednici Gradskog zastupstva 29. siječnja 1930. definitivno je zaključeno da se Zakladna bolnica ima srušiti a zemljište prodati te tim novcem sagraditi novu Zakladnu bolnicu. Odlučeno je da se do izgradnje nove Zakladne bolnice, dotadašnja Zakladna bolnica privremeno smjesti u prostor Ortopedske bolnice i Invalidskog doma na Sv. Duhu. Te su ustanove bile smještene u prostor bivše Gradske ubožnice, koja je sagrađena na mjestu nekadašnjega groblja na Sv. Duhu, koje je 1903. napušteno. Te su dvije zgrade građene 1911.–14. te je ondje bila smještena najprije ubožnica, neko vrijeme studentski dom, dok nisu bile predane prim. dr. Božidaru Špišiću za Ortopedsku bolnicu i Invalidski dom. Odluka o preseljenju na Sv. Duh izazvala je protivljenje bolničkih liječnika i ravnatelja Ćulumovića, jer je taj prostor bio neprikladan, a postojala je bojazan da to neće biti samo provizorij već definitivno rješenje (što se doista kasnije pokazalo točnim). Zbog toga Ćulumović daje ostavku na mjesto ravnatelja (on i dalje do 1934. ostaje predstojnikom internog odjela), a tu dužnost preuzima dr. Ivan Majnarić, koji će na čelu Bolnice biti do 1940., kad je umirovljen te je otišao u Crikvenicu. On je imao bolničko-administrativnog iskustva jer je od 1924. bio ravnatelj bolnice u Velikoj Gorici. Njegova »desna ruka« bio je upravitelj Stjepan Lovrić, koji nam je u časopisu *Zdravstvo* ostavio vrijedne podatke iz historijata Zakladne bolnice.

Tijekom 1930. godine na Sv. su se Duhu provodile prigradnje i adaptacije, sagrađene su još dvije dvorišne zgrade. Početkom 1931. raspisan je natječaj za izvođača rušenja Bolnice na Jelačićevu trgu, na kojem je od pet ponuda prihvaćena ona Dragutina Peške iz Soblinca kraj Sesveta. To je bila senzacionalna ponuda, jer dok su drugi tražili milijunske svote, promućurni Peška nije tražio ništa, štoviše je ponudio 135.000 dinara smatrajući da će doći na svoj račun prodajom građevnog materijala (koji je procijenjen na 865.000 dinara). Dana 3. siječnja 1931. započelo je seljenje bolnice na Sv. Duh, najprije je preseljen odjel za duševne bolesnike. Ortopedska bolnica na Sv. Duhu, kojoj je ravnatelj bio prim. dr. Ferdo Grospić ukinuta je i pretvorena u ortopedski odjel Zakladne bolnice. Odjel za tuberkulozu nije se s ostalim odjelima preselio na Sv. Duh, već u prostor bivše gradske karantene u Rockefellerovoj ulici. Rušenje je bolnice započelo 16. veljače 1931. i trajalo je dva mjeseca, te je Peška (kojega su u humorističkom časopisu »Koprive« prozvali »zadnjim kirurgom starog špitala«) 25. travnja na očišćenom gradilištu priredio pučku veselicu, na kojoj se prema prastarom običaju pekao vol na ražnju, što je bila velika atrakcija za građane, od kojih su neki oduševljeno pozdravili rušenje Bolnice, dok su drugi rušenje tog starog zdanja pratili sa sjetom. Uskoro je zemljište rasparcelirano i prodano, u novosagrađenom je »zakladnom bloku« otvorena 1933. nova zakladna ljekarna, dok je nova crkvica Ranjenog (Trpećeg) Isusa, otvorena sredinom 1936., ostala kao uspomena na staru kapelu. Crtež stare Bolnice našao se i na amblemu Hrvatskoga liječničkog zbora.

Nakon preseljenja broj se kreveta znatno povećao, budući da se Bolnici priključio ortopedski odjel prim. Grospića sa 67 kreveta, a broj kreveta odjela za tuberkulozu povećao se s 20 na 50. S tih novih gotovo stotinu kreveta bolnica je imala 540 kreveta.

Preseljenje Zakladne bolnice na Sv. Duh trebalo je biti samo privremeno rješenje dok se ne izgradi nova Zakladna bolnica. Zakladni je odbor bio u dugogodišnjim pregovorima s Medicinskim fakultetom da se na fakultetskom zemljištu na Šalati grade i klinička i nova Zakladna bolnica. Međutim su pregovori propali i krajem 1934. donesena je odluka da se nova Zakladna bolnica gradi na Rebru. Gradnja je započela krajem 1935., no zbog ratnih teškoća u Europi, potom i u nas, Bolnica je otvorena tek 13. travnja 1942. Ona je preuzela ime »Zakladna bolnica« i djelovat će do 1946., kad je ukinuta, a u prostor na Rebru uselit će se Klinička bolnica Medicinskog fakulteta. Bolnica na Sv. Duhu imenovana je pak Državnom bolnicom, no ona je bez obzira na ime stvarni sljednik stare Zakladne bolnice, jer ni jedan liječnik ni medicinska sestra, niti jedan komad inventara nije preseljen na Rebro, već je ostao u bolnici na Sv. Duhu.

Zaključak

U dosadašnjem su prikazu bila spominjana imena voditelja pojedinih odjela i drugih primarijusa. Međutim, kroz Bolnicu milosrdne braće – Zakladnu bolnicu prodefilirale su generacije i generacije pomoćnih i sekundarnih liječnika te asistenata, od kojih su mnogi ostavili vidni trag u povijesti hrvatske medicine.

Stara Zakladna bolnica na Jelačićevu trgu tijekom svojih 127 godina, koje se u ovom prikazu obrađuju, stekla je velik ugled i među građanstvom i u medicinskim krugovima. U okviru te bolnice počele su dvije zdravstvene škole (kirurška, 1812. i sestrinska, 1921.). Tu su djelovali najistaknutiji naši liječnici, »legende« hrvatske medicine, puni znanja i iskustva, boreći se s bolničkom upravom, neprikladnim prostorom, slabom opremom i gotovo nikakvom aparaturom. Neki su od njih bili začetnici pojedinih specijalističkih struka u Hrvatskoj (Fon, Lušić-Matković, Thierry, Ćulumović, Herzog, Popović, Ćepulić, Gottlieb), autori prvih naših medicinskih udžbenika i priručnika (Popović, Glavan, Ćepulić), urednici »Liječničkog vjesnika« (Fon), odgojitelji broj-

nih vrsnih liječnika koji će kasnije postati voditeljima bolničkih odjela u čitavoj Hrvatskoj, sveučilišni nastavnici – učitelji generacija studenata medicine (Popović, Ćepulić), predsjednici Hrvatskoga liječničkog zbora (Rakovac, Ćulumović, Ćepulić). Nije na odmet naglasiti da su se neki od njih bavili literarnim radom (Thierry), glazbom (Ćulumović, Herzog), sportskom djelatnošću (Fon, Popović), što samo pokazuje širinu njihova duha.

Na žalost, ta jedna od najstarijih i najvažnijih bolnica u Hrvatskoj, koja je ušla već u treće stoljeće svoga neprekinutog djelovanja, jedna je od rijetkih koja još nema svoje monografije.

LITERATURA

1. Pregledanje bolnice milosrdne braće u Zagrebu. Nar Nov 1883:12;109.
2. O bolnici milosrdne braće u Zagrebu. Nar Nov 1883;172–3.
3. *Mazzura Š.* Javna bolnica na Jelačićevu trgu u Zagrebu. Zagreb, 1909.
4. Bolnica milosrdne braće u Zagrebu. Nar Nov 1913:39.
5. *Čačković M, Ancel I.* Pitanje bolnice milosrdne braće. Obzor 1913; 13:71.
6. Bolnica Milosrdne braće na Jelačićevu trgu. Zagreb: Općine grada Zagreba; 1918.
7. *Šimčik A.* Prigodni spisi uz otvorenje Zakladne bolnice u Zagrebu na 23. VIII. 1804. Zagreb, 1931.
8. *Barlè J.* Nešto iz prošlosti Zakladne bolnice u Zagrebu. Liječ Vjesn 1931:55;319–37.
9. *Sučić I.* Prvi bolesnik dovezen je u Zakladnu bolnicu 1804., a zadnji 1931. godine. Jut List 1931;25:6817.
10. *Lovrić S.* Iz historijskih dokumenata zdravstvene službe grada Zagreba. Zdravstvo 1963;5:29–43, 1964;6:26–37.
11. *Bival M.* Historijat najstarije bolnice u Zagrebu. Liječ Vjesn 1965;87: 1134–40.
12. *Bazala V.* Povijest zagrebačkih bolnica, I. Acta Hist Med Pharm Vet 1969;9:147–62.
13. *Vojinović A.* Bolnica na Harmici. Zadnja postaja poznatih i nepoznatih Zagrepčana. Več List 1995: Feb 20–Mar 13.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INFEKTIVNE BOLESTI
AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

organiziraju

5. HRVATSKI KONGRES O INFEKTIVNIM BOLESTIMA

s međunarodnim sudjelovanjem

23.—27. rujna 2006., Hoteli Borik, Zadar

Teme: 1. SŽS-a; 2. Infekcije respiratornog sustava; 3. Imunologija infektivnih bolesti; 4. Infekcije u imunokompromitiranih; 5. HIV/AIDS; 6. Virusni hepatitis; 7. Sepse; 8. Hemoragijska vrućica; 9. Urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti; 10. Gastrointestinalne infekcije; 11. Parasitarne bolesti, tropske bolesti i bolesti putnika; 12. Zoonoze (rikecioze, bartoneloze, erlihioze); 13. Bolesti koje prenose vektori; 14. Infektivne bolesti djece; 15. Novosti u antimikrobnoj terapiji; 16. Novosti u dijagnostici infektivnih bolesti; 17. Cijepljenje i imunoprofilaksa; 18. Bolničke infekcije; 19. Bioterorizam; 20. Forenzička epidemiologija; 21. Slobodne teme.

Način izlaganja: 1. Plenarna predavanja; 2. Ostala predavanja; 3. Posteri; 4. Radionice; 5. Mini simpozij.

Organizacijski odbor zadržava pravo odrediti način izlaganja.

Prijave poslati do *31. ožujka 2006.* na adresu Klinike za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb, Mirogojska 8. Sažetak poslati do *1. svibnja 2006.* na engleskom jeziku; njakopovic@bfm.hr.

Službeni jezik: hrvatski i engleski.

PowerPoint prezentacije i posteri moraju biti na engleskom jeziku. Tehnička oprema: LCD projektor.

Informacije: Nevenka Jakopović, tel. 01/46 03 240; e-mail: njakopovic@bfm.hr.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

UPORABA ERITROPOETINA U BOLESNIKA S AKUTNIM ZATAJENJEM BUBREGA

USE OF ERYTHROPOIETIN IN PATIENTS WITH ACUTE RENAL FAILURE

Poštovani glavni uredniče,

Proteklog desetljeća došlo je do značajnog napretka u razumijevanju molekularnih i staničnih mehanizama koji čine patogenetsku podlogu akutnog zatajenja bubrega (AZB). Kako je put od laboratorijskog stola do pretinca u ljekarni dug i mukotrpan, najveći dio otkrića nedovoljno je istražen što se tiče njihove kliničke primjene s ciljem poboljšanja bubrežne funkcije i smanjenja smrtnosti tijekom AZB-a. Jedna od zanimljivijih novih spoznaja bila bi razjašnjenje tkivno-zaštitnih učinaka eritropoetina (EPO). Tijekom provođenja studije na štakorima, kojoj je početni cilj bio ispitati pretpostavku o tkivnozaštitnom djelovanju eritropoetina primijenjenog tijekom AZB-a uzrokovanog ishemijom, nađena su dva sasvim neočekivana zapažanja: liječenje eritropoetinom usporilo je napredovanje anemije, ali i poboljšalo preživljenje eksperimentalnih životinja.[1–4] Nije posve jasan način na koji je došlo do poboljšanja preživljenja, ali se pretpostavlja da mu osim poboljšanja bubrežne funkcije značajno pridonose i izvanbubrežni učinci EPO. Brojni radovi u kojima su se rabili životinjski modeli akutnog oštećanja bubrega, mozga i drugih organa potvrdili su zapažanja o tkivnozaštitnom djelovanju te učinku na poboljšanje preživljenja, koji se pripisuju primjeni EPO ili njemu sličnih tvari.[1–4] Prema istraživanju Spandoua i sur. jedna doza EPO primijenjena prije nastupa ishemije u životinjskome modelu AZB-a značajno smanjuje opseg oštećenja bubrežnih kanalića. Autori pretpostavljaju da bi citoprotektivni učinak EPO mogao biti povezan s njegovom antiapoptotskom aktivnosti, ali i s povećanom ekspresijom NFκB.[5] Studije provedene *in vitro* pokazuju da EPO ima brojne učinke koji bi mogli biti važni u procesu oporavka od AZB-a. Eritropoetin potiče proliferaciju bubrežnih stanica, mitogenezu, kemokinezu i angiogenezu, a prevenira apoptozu.[6]

Unatoč mnogim kliničkim istraživanjima uloge EPO u liječenju anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB),[7–9] malo je podataka o učinkovitosti primjene EPO u bolesnika s AZB-om. U velikoj, prospektivnoj randomiziranoj studiji o primjeni EPO u kritično bolesnih (važno je napomenuti da su bili isključeni bolesnici s AZB-om kojima je bila nužna dijaliza), potrebe za transfuzijom bile su značajno smanjene, no ispitivači nisu zamijetili značajniji utjecaj na smrtnost.[10] Učinci primjene EPO na ishod u bolesnika s AZB-om ostaju nepoznati.

Park i sur.[11] pokušali su riješiti ovo pitanje ocjenjujući učinak primjene EPO u dijaliziranih bolesnika s AZB-om. Proveli su retrospektivno istraživanje uspoređujući 71 bolesnika kojemu je primijenjen EPO sa 116 bolesnika koji nisu dobili EPO. Bolesnici liječeni EPO-om (tri puta na tjedan nakon hemodijalize) primili su ovaj lijek unutar dva tjedna od nastupa AZB-a. Početna obilježja bila su slična u obje skupine bolesnika, uzimajući u obzir Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, s pomoću kojih je određena težina bolesti. EPO-om su uglavnom liječeni bolesnici nakon operacije na krvnim žilama ili bolesnici s prethodno poznatim kroničnim zatajenjem bubrega, dok lijek nisu primali bolesnici s bolestima jetre, krvotvornog sustava i arterijskom hipertenzijom. Autori nisu mogli potvrditi dobrobit liječenja EPO-om u bolesnika s AZB-om ovisnog o dijalizi, jer su potreba za transfuzijama, oporavak bubrežne funkcije i preživljenje bili podjednaki u obje skupine ispitanika.[11]

Navedeno je istraživanje važno zbog pokušaja da odgovori na pitanje poboljšava li primjena EPO ishod liječenja bolesnika s AZB-om. Retrospektivni kohortni oblik istraživanja mogao bi biti ključni čimbenik odgovoran za izostanak dokazivanja dobrobiti primjene EPO u AZB-u. Sami autori sugeriraju da je EPO vjerojatno bio propisivan od nefrologa bolesnicima koji su liječeni intermitentnom dijalizom 3 puta na tjedan, i to najčešće onima s prethodno poznatom bolesti bubrega, dok su liječnici u jedinicama intenzivnog liječenja propisivali više doze vođeni rezultatima studija koje pokazuju smanjenu potrebu za transfuzijama krvi u kritično bolesnih nakon primjene EPO.[10] Analizom ograničenja iznesenih u istraživanju dobivaju se vrijedni podaci za oblikovanje budućih prospektivnih istraživanja, što je bolje rješenje nego jednostavno zanemarenje mogućih korisnih učinaka liječenja EPO-om bolesnika s teškim oblicima AZB-a.

Primjenom multiple linearne regresivne analize, Park i sur. su pokazali da bolesnici liječeni s EPO-om imaju znatno veće potrebe za transfuzijama. Iako je daljnjim prilagodbama zamijećenih razlika između dvije ispitivane skupine primjenom »propensity score analize» uklonjena ova značajnost, nije bilo moguće pokazati dobrobit liječenja EPO-om s pomoću dodatne statističke metode.[11] Autori ne raspravljaju o razlozima povećane potrebe za transfuzijama u skupini liječenoj EPO-om, ali činjenica da je u toj skupini bilo značajno više bolesnika s prethodno poznatom bolesti bubrega upućuje na mogućnost značajnije koagulopatije i disfunkcionalne eritropoeze koje prate bubrežnu bolest.

Doziranje EPO odlučujuće je za hematopoetski odgovor, a vjerojatno će biti odlučujuće i za tkivnozaštitne učinke i preživljenje. Neka eksperimentalna istraživanja već su pokazala da visoke doze EPO osiguravaju jači protektivni odgovor (Nemoto, Bagnis, Baldwin, Sharples). Prosječna doza EPO primijenjenog u istraživanju Parka i sur. (112 U/kg/tjedan) čak je i niža od one preporučene u smjernicama National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).[11] Prema preporuci u smjernicama bolesnike s KZB-om treba započeti liječiti sa 120–180 IJ/kg/tj.[12,13] Samo 13% bolesnika liječeno je s tjednom dozom EPO od 40.000 IJ, pa bi izostanak učinka liječenja mogao biti posljedica neodgovarajuće doze ili trajanja liječenja. Osim doze EPO, vremena davanja lijeka i trajanja

liječenja, zalihe željeza i stupnja kroničnog zatajenja bubrega prije nastupa akutnog zatajenja, mogli bi imati odlučujući utjecaj na prognozu, te ih stoga treba kontrolirati u sklopu svake analize ili protokola. Isto tako, zbog retrospektivnog obilježja studije, prag za nadoknadu krvi bolesnicima nije bio unaprijed određen. Bez unaprijed određenih pokazatelja za određivanje potrebe za transfuzijom postoji mogućnost da se pristranim učine svi zaključci zbog različitih prioriteta koje imaju različiti liječnici. Ova je pretpostavka donesena na temelju zapažanja istraživača da su bolesnici liječeni EPO-om češće liječeni intermitentnom hemodijalizom nego metodama kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije i da su imali poznatu bubrežnu bolest prije uključenja u istraživanje.[11] Sa stajališta nefrologa oporavak bubrežne funkcije definiran je prestankom liječenja dijalizom iako je bolesnik još hospitaliziran. Bez unaprijed određenih kriterija, definicija oporavka bubrežne funkcije koji je određen prestankom liječenja dijalizom bio bi također ovisan o obrascima rada liječnika. Određivanje vrijednosti glomerularne filtracije u vrijeme završetka praćenja i usporedba s početnim vrijednostima pokazatelja bubrežne funkcije u trenutku prijma u bolnicu ili prije toga, mogla bi biti dodatna i važna mjera za prosudbu oporavka bubrega. Ovi podaci su važni kako bi se odredilo vrijeme raspoloživo za liječenje EPO-om u sklopu akutnog zbrinjavanja, budući da učinak EPO-a na bubrežnu funkciju može biti oslabljen ako je lijek prvi put primijenjen nakon što se već razvilo značajno oštećenje bubrega.

Zbog nedovoljne veličine uzorka može izostati zapažanje nekih trendova. U istraživanju Parka i sur.[11] nisu ponuđene procjene mogućih učinaka EPO-a na oporavak bubrežne funkcije niti na smrtnost, jer bi za takve zaključke broj ispitanika morao biti znatno veći (bilo bi potrebno uključiti više od 800 bolesnika da bi se s 80%-tnom sigurnošću utvrdila statistički značajna razlika). To znači da bi mogla postojati razlika između EPO liječenih i neliječenih ispitanika, ali je jedan od temeljnih preduvjeta dovoljno velik uzorak bolesnika u studiji.

Potrebno je precizno procijeniti da li primjena EPO poboljšava ishod AZB-a. Preživjeli nakon AZB-a skloniji su razvoju KZB-a. Transfuzije za vrijeme AZB-a mogle bi dovesti do alosenzibilizacije i tako ograničiti uspjeh buduće transplantacije bubrega. U budućnosti bi trebalo ispitati nove oblike EPO (beta-EPO, omega-EPO i darbopoetin), koji bi mogli imati učinke različite od onih koje ima izvorni oblik lijeka (alfa-EPO). Zanimljiv napredak postignut je u razvoju analoga EPO-a (kao što je karbamilirani EPO) koji su u eksperimentalnim modelima uključujući i moždani udar pokazali tkivnozaštitna svojstva, ali ne i hematopoetsku aktivnost.[14] Jedna od mogućih indikacija za primjenu EPO-a je rano akutno zatajenje alotransplantata (odgođena funkcija presatka bubrega). Liječenje EPO-om moglo bi kratkoročno i dugoročno poboljšati prognozu.[15] Mnogi bolesnici s presatkom bubrega, koji nakon transplantacije imaju normalne vrijednosti kreatinina u serumu, mogu nenadano oboljeti od zatajenja bubrega. U toj skupini bolesnika primjena karbamiliranog (tkivnozaštitnog EPO-a) mogla bi spriječiti nastanak zatajenja bubrega. S druge strane, važno je izbjeći zabludu da će EPO bezuvjetno biti koristan u kliničkom AZB-u samo zato što se pokazao korisnim u KZB-u ili eksperimentalnom modelu AZB-a. Potpuno suprotno očekivanjima, tvari koje djeluju tako da naočigled poboljšavaju kliničku prognozu, zapravo mogu biti pogubne. Primjer su neki antiaritmici koji smanjuju aritmije, ali povećavaju smrtnost. Unatoč očitim dobrobitima koje EPO ima na poboljšanje kvalitete života te smanjenje potreba za transfuzijama i pozitivnom utjecaju na hipertrofiju lijeve klijetke i popravak ishemijske bolesti srca u bolesnika s KZB-om,[16,17] u jednom se istraživanju pokazalo da EPO povećava smrtnost u određenim podskupinama (bolesnici sa šećernom bolesti i teškim oblicima zatajenja srca) kada je normalizirana koncentracija hemoglobina.[18]

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

LITERATURA

1. *Nemoto T, Yokota N, Keane WF, Rabb H*. Recombinant erythropoietin rapidly treats anemia in ischemic acute renal failure. Kidney Int 2001; 59:246–51.
2. *Bagnis C, Beaufils H, Jacquiaud C i sur*. Erythropoietin enchances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in rat. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:932–8.
3. *Baldwin MD, Zhou XJ, Ing TS, Vaziri ND*. Erythropoietin ameliorates anemia of cisplatin induced acute renal failure. ASAIO J 1998; 44:44–7.
4. *Sharples EJ, Patel N, Brown P i sur*. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2115–24.
5. *Spandou E, Tsouchnikas I, Karkavelas G i sur*. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model. Nephrol Dial Transplant 2005; u tisku.
6. *Westenfelder C*. Unexpected renal actions of erythropoietin. Exp Nephrol 2002; 10:294–8.
7. *Jurić M, Rupčić V, Topuzović N i sur*. Hemodynamic changes and exercise tolerance in dialysis patients treated with erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1398–404.
8. *Kes P, Reiner Ž, Starčević B, Ratković-Gusić I*. Influence of erythropoietin treatment on dialyzer reuse. Blood Purif 1997;15:77–83.
9. *Kes P*. Zatajenje bubrežne funkcije. U: Skodlar J, Majerić-Kogler V, ur. Klinička transfuzijska praksa. Sustav kvalitete. Zagreb: FotoSoft & FS digitalni tisak; 2002, str. 57–67.
10. *Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG i sur*. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. JAMA 2002;288: 2827–35.
11. *Park J, Gage BF, Vijayan A*. Use of EPO in critically ill patients with acute renal failure requiring renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 2005;46:791–8.
12. *National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease*. New York: National Kidney Foundation; 1997.
13. *Eknoyan G, Levin NW, Eschbach JW i sur*. Continuous quality improvement (DOQI becomes K/DOQI and is updated). Am J Kidney Dis 2001;37:179–94.
14. *Leist M, Ghezzi P, Grasso G i sur*. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. Science 2004;305:239–42.
15. *Campise M, Mikhail A, Quaschning T, Snyder J, Collins A*. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. Nephrol Dial Transplant 2005;20(suppl 8): Sviii8–Sviii12.
16. *Kes P*. Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. Liječ Vjesn 2002;124:108–9.
17. *Kes P, Brunetta B*. Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega? Liječ Vjesn 2002; 124: 225–7.
18. *Besarab A, Bolton WK, Browne JK i sur*. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998;339: 584–90.

ALTERNATIVE HORMONSKOMU LIJEČENJU U POSTMENOPAUZI

HT ALTERNATIVES IN POSTMENOPAUSE

Poštovani gospodine uredniče!

U »Liječničkom vjesniku« broj 3–4, 2006. objavljen je članak »Alternative hormonskomu liječenju u postmenopauzi« autora Ivana Fistonića, Tomislava Čanića, Željka Duića, Marine Fistonić, Srećka Ciglara.

S obzirom na aktualnost teme, kao i brojne nedoumice koje prate hormonsko nadomjesno liječenje (više u svijetu, manje u Hrvatskoj), osobito nakon prekida velike američke WHI studije, bilo je za očekivati da će se u članku pod takvim nazivom dobiti i malo konkretniji odgovor na često postavljano pitanje »A što se može preporučiti, ukoliko se HRT ne želi koristiti«. Na žalost, takva se informacija iz članka ne može dobiti, ali je zato članak prilično nepregledan. To bi se benevolentno moglo pripisati želji da se veliki broj podataka, od kojih su brojni nepotrebni, obuhvati na jednom mjestu.

»Liječnički vjesnik« čitaju i druge struke, konkretno, farmaceutska. Na temelju naziva članka za očekivati je bilo da će se korisnicima moći preporučiti nekakav bolji izbor u velikom broju biljnih pripravaka.

Podaci o prodaji pokazuju da je nakon 2001. godine 65% korisnica prestalo uzimati hormonske preparate, ali je isto tako činjenica da su, nakon dvije godine neuzimanja, mnoge korisnice opet počele uzimati [(dr. Isaac Schiff, Radna grupa za hormonsku terapiju Američke udruge ginekologa (ACOG)]. Obrazloženje je da hormonska terapija ima određene negativnosti, ali je isto tako dobar izbor za učinkovito olakšavanje vazomotornih i drugih menopauzalnih simptoma. Pri tome je vrlo bitno imati na umu da za žene bez teže izraženih menopauzalnih tegoba primjena HRT nije nužna. U takvim slučajevima svakako mogu biti od koristi druge metode koje uključuju uzimanje velikih doza vitamina i minerala, biljne pripravke, masažu, kiropraktiku, akupresuru, relaksaciju, meditaciju, jogu.

Američki podaci ukazuju da do 80% žena pokušava olakšati tegobe menopauze korištenjem jednog ili više od ovih postupaka.

Ne ulazeći opširnije u nedostatke uslijed korištenja stare literature, pomanjkanje opisa opasnosti od osteoporoze i krvožilnih bolesti nakon menopauze, korisnosti uzimanja preparata statina, nepotrebnog opisivanja teriparatida, tibolona, klonidina, gabapentina, SSRI antidepresiva, koje naravno neće ni jedan liječnik opće medicine propisivati, valja ukazati na nedosljednost u opisivanju nepreskripcijskih pripravaka, gdje se koristi čudan izraz »randomizirane dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom« i gdje se izričito navode konkretni komercijalni nazivi proizvoda koji sadrže ekstrakte cimicifuge i crvene djeteline. S druge strane, apsolutno je nedovoljno ukazano na korisnost unošenja soje i proizvoda soje. Poznata je korisnost unosa soje ne samo radi olakšavanja tegoba menopauze, već i radi preveniranja osteoporoze i krvožilnih tegoba u postmenopauzalnom razdoblju. Ako je suditi po epidemiološkim podacima iz azijskih zemalja, ni navodi o »Equol« metabolitima nisu još dovoljno ispitani za navedene podatke.

U članku se stidljivo, i na krivom mjestu, spominju Tofupil kapsule, jedini proizvod na hrvatskom tržištu, koji u sebi objedinjuje sve prednosti primjene soje i koji dokazano djeluje na smanjivanje valova vrućine u menopauzi, ali isto tako povoljno djeluje na očuvanje kakvoće kostiju, na smanjenje koncentracije kolesterola u serumu i prevenciju srčanog i moždanog inzulta. U biti, uz savjet o nužnosti zdravog načina života, nepušenju, zdravoj tjelesnoj težini, redovitoj fizičkoj aktivnosti, zdravoj prehrani, umjerenom konzumiranju alkohola i redovitim kontrolama krvnog tlaka, kolesterola, šećera, mamografiji i PAP testovima, savjet o uzimanju Tofupil kapsula mogao bi biti vrlo djelotvoran savjet svakog liječnika opće medicine, odnosno, obiteljskog liječnika na pitanje »A što mogu savjetovati ukoliko pacijentica ne želi koristiti hormonsku nadomjesnu terapiju?«.

Prema mišljenju čitatelja izvan liječničkih krugova, članak pod nazivom »Alternative hormonskom liječenju u postmenopauzi« trebao bi sadržavati i prikladan savjet, koji je, s obzirom na financijske uvjete, osobito aktualan u današnje vrijeme.

S poštovanjem

Karel Holešek, mr. pharm.

Odgovor autora

Poštovani gospodine uredniče,

Cilj preglednog članka na koji se cijenjeni čitatelj Liječničkog vjesnika referira[1] nije dukativno-sveobuhvatni postupnik za očuvanje zdravlja postmenopauzalne žene. Algoritmi u tom smislu konstantno se objavljuju u raznim oblicima (koncenzusi Svjetskog, Europskog i Hrvatskog društva za menopauzu), a pod supervizijom ili prijevodom istaknutih članova Hrvatskog društva za menopauzu HLZ,[2–4] te ih pažljivi čitatelj lako može zamijetiti i poslužiti se preporukama ekspertnih grupa.

Autori članka ističu, još jednom, da se praksa mora bazirati isključivo na znanstvenom zaključivanju, a to je bez sumnje prospektivno, dobro dizajnirano istraživanje (randomized double blind placebo controlled trial; *RCT*) ili u slobodnom prijevodu *nasumična dvostruko slijepa studija kontrolirana placebom*, sintagma koja u znanstvenim krugovima jasno opisuje zadanu metodologiju najvišeg praga izvrsnosti, koliko RCT-a toliko i svježih literaturnih navoda u kojima se eksplicitno iznose podaci iz originalnih naslova i tekstova. Stoga je RCT »čudan izraz« samo za nepoznavatelje znanstvene metodologije.

Replikant je očito površno iščitao članak, jer su svi danas znanstveno prizanti ili korišteni alternativni pristupi minuciozno prezentirani. Na čitateljstvu je da, potaknuto navedenim, koristi saznanja koja nisu mišljenje ili preporuka au-

tora, već znanstveno potkrijepljene mogućnosti. Svojom osobnom dedukcijom i prethodno usvojenim medicinskim znanjem čitatelji sami procjenjuju relevantnost. Zato pregled ne nosi konotaciju popularnog. On sadrži podatke za sve segmente i struke koje se bave postmenopauzalnom medicinom. Pri tome apostrofiranje poštovanih kolega specijalista opće medicine koji nikako »neće pr**o**pisivati« terapiju iz tzv. preskripcijskog resursa za liječenje postmenopauzalne simptomatologije, nije na mjestu. Oni će, naime, pr**o**pisivati terapiju poučeni saznanjima usvojenim iz medicinske literature i dosada objavljenih koncenzusa, a po uputama liječnika specijalista komplementarnih struka, odnosno, neće postmenopauzalnu preskripcijsku terapiju pr**o**pisivati samostalno.

Herbalna (fito) terapija je zasigurno veliki izazov za zapadnu medicinu. U članku je više puta podcrtana nedovoljna snaga dokaza u korist fitoterapije koja se propisuje na zapadu. Naime, i dalje je nedovoljna kontrola kvalitete i distribucije proizvoda koji se registriraju i prodaju kroz slobodnu farmaceutsku i nefarmaceutsku mrežu. Različite kombinacije i neprovjerena polipragmazija ne mogu biti dostatno sigurni, posebice u biološkom srazu s konvencionalnim pripravcima koje pacijent koristi. Sinergizam ili atenuacija? Probitak ili intoksikacija? Na žalost, epidemiološku sliku Dalekog istoka nije moguće translatirati na Zapad. Radi se doista samo o velikoj kulturološkoj različitosti koja implicira životni stil i prehranu. Drugim riječima, žena Zapada ne može kratkotrajnom primjenom izoflavona (čak i kada je doza primjereno regulirana) postići epidemiološkim istraživanjima prikazane moguće efekte cjeloživotnog stila prehrane žena Istoka (manja pojavnost raka dojke, osteoporoze, vazomotorne problematike, itd.).

Stoga opservacijske studije ili pak RCT na počesto malom broju ispitanica (na koje se poziva zagovaratelj *Tofupill*®-a) ne mogu do kraja potvrditi djelotvornost nekog fito pripravka. To je moguće samo preciznim mjerenjem izoflavona i lignana ili njihovih metabolita u ljudskom tijelu s ciljem procjene dobrobiti ili rizika, odnosno, točne detekcije one/onih komponenti miksture koja/koje pridonose priželjkivanom biološkom učinku. Bez crijevne mikroflore nemoguća je metabolizacija izoflavona i lignana u biološki aktivnije spojeve. Potrebno je, naime, mjeriti izvorne komponente, ali i metabolite. Izoflavonoidi (genistein, daidzein, dihidrodaidzein, O-dezmetilangolensin /*O-DMA*/ i equol) i lignani (enterolakton, enterodiol, matairesinol i sekoizolariciresinol) mogu se, uporabom posebnih analitičkih metoda, kvantificirati u raznim tjelsenim tekućinama i koristiti kao biomarkeri.[5] Primjerice, samo osobe koje iz izoflavona mogu sintetizirati O-DMA mogu očekivati poboljšanje koštane pregradnje, odnosno, antiresorptivni efekt u smislu porasta mineralne gustoće kostiju.[6] DT56a, derivat tofua, pokazuje određene povoljne efekte na BMD lumbalne kralježnice, bez signifikantnog utjecaja na femur, u prospektivnoj studiji na 98 ispitanica[7] (razloženo u predmetnom članku). U laboratorijskim uvjetima DT56a pokazuje određene antiresorptivne, a možda i anaboličke efekte na kulturi ženskih osteoblasta.[8] Djelovanje na redukciju izražene vazomotorne simptomatologije u tranziciji, odnosno, ranoj postmenopauzi, nije dovoljno potkrijepljeno.

Ključno pitanje koje terapeut kao konzultant postavlja pacijentici (i sebi samome) je: koji je cilj liječenja, odnosno, propisivanja lijeka ili dodatka prehrani?. U tranziciji ka postmenopauzi to je: kako prebroditi neredovita krvarenja i vazomotornu problematiku? Jedini standard, univerzalno prihvaćen u znanosti, jest hormonsko liječenje niskim dozama u potrebitom vremenu za osobe bez kontraindikacija. Štoviše, kada i postoje relativne ili subapsolutne kontraindikacije (rak dojke) danas nije blasfemija propisati hormonsku terapiju u cilju promocije kvalitete predviđenog življenja (pacijentica u hospiciju). Ako se pak fitoterapija koristi u tom cilju, potreban je nadzor medicinskog profesionalca koji će sa svojim dobrim medicinskim znanjem procijeniti učinak i trajanje liječenja. Temeljni je problem nabavka »alternative« (pomoćnih ljekovitih sredstava; dodataka prehrani) kroz slobodnu prodaju bez nadzora. Zato, »primjeren način života, masaža, kiropraktika, akupresura, relaksacija, meditacija, joga« DA, samostalno korištenje »velikih doza minerala i biljnih pripravaka« NE!

prim. dr. sc. Ivan Fistonić, dr. med.
ivan.fistonic@zg.t-com.hr

LITERATURA

1. *Fistonić I, Čanić T, Duić Ž i sur*. Alternative hormonskomu liječenju u postmenopauzi. Liječ Vjesn 2006;128:99–104.
2. *F. Naftolin, H. P. G. Schneider i D.W. Sturdee za radnu skupinu Međunarodnog društva za menopauzu uz doprinos ostalih članova Izvršnog povjerenstva: M. Birkhäuser, M. P. Brincat, M. Gambacciani, A. R. Genazzani (ex officio), K. K. Limpaphayom, S. O'Neil, S. Palacios, A. Pines, N. Siseles, D. Tan i H. G. Burger (ex officio)*. Smjernice za hormonsko liječenje u žena u perimenopauzi i postmenopauzi Liječ Vjesn 2005;127:94–96.
3. *Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ*. IV. hrvatski konsenzus o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi. Foto-Soft, Zagreb, 2005.
4. www.hrdm.org
5. *Cora LA, Romiero FG, Stelzer M i sur*. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2005;57(8):1223–41.
6. *Frankenfeld C, McTiernan A, Thomas W i sur*. Postmenopausal bone mineral density in relation to soy isoflavone-metabolizing phenotypes. Maturitas 2006;53:315–24.
7. *Yoles I. Yoga Y, Freckle Y i sur*. Tofupill/Femarelle (DT56a): a new phyto-selective estrogen receptor modulator-like substance for the treatment of postmenopausal bone loss. Menopause 2003;10(6):522–5.
8. *Somjen D, Katzburg S, Lieberherr M i sur*. DT56a stimulates gender-specific human cultured bone cells in vitro. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;98(1):90–6.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Miljen Gazdik
(13. 9. 1945. – 28. 1. 2006.)



Prof. dr. Miljen Gazdik napustio nas je dana 28. siječnja 2006, u 61. godini života, prerano i iznenada.

Rođen je u Zagrebu 13. rujna 1945. godine. Školovao se u Rijeci gdje je 1970. promoviran u doktora medicine na riječkom Medicinskom fakultetu. Specijalistički ispit iz pedijatrije položio je 1976. godine u Zagrebu. Diplomu supspecijalista iz pedijatrijske neurologije stekao je 1996. Naslov primarijus priznat mu je 2003. Poslijediplomski studij pohađao je pri Školi narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta u Zagrebu gdje je obranio magistarski rad i stekao naslov magistra znanosti 1977. godine. Doktorsku disertaciju obranio je u Rijeci 1983. Od najranijih dana školovanja na riječkom Medicinskom fakultetu sudjelovao je u izvođenju nastave te je četiri godine bio demonstrator na Katedri za opću biologiju. Tijekom 1973. uključuje se aktivno u nastavu na Katedri za pedijatriju. Za znanstvenoga asistenta izabran je 1980, za docenta iz pedijatrije 1985, a za izvanrednog profesora 2004. godine. U riječkoj Pedijatrijskoj klinici radio je od 1972. Šefom odjela pedijatrijske i neonatalne intenzivne terapije imenovan je 1976, a 2003. postao je šef Odjela puerikulture.

Dugogodišnji je zamjenik pročelnika Katedre za pedijatriju na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Od 1986. do 1989. godine bio je član Komisije za znanost pri istom Fakultetu. U dva mandata, od 1990. do 1994. godine, obnašao je dužnost prodekana za dodiplomske studije Medicinskog fakulteta u Rijeci. Od 1995. do 1997. godine bio je član povjerenstva za poslijediplomsku nastavu, od 1999. do 2003. član Povjerenstva za nastavu te od listopada 2003. bio je član Povjerenstva za etička pitanja.

Za svoj rad dobio je: Priznanje Zbora liječnika Rijeke 1990. i 1992. godine, Diplomu Hrvatskoga liječničkog zbora 1985. i 1988. godine, Povelju Hrvatskog liječničkog zbora 1990. te Odličje »Ladislav Rakovac« Hrvatskoga liječničkog zbora 1991. godine.

Posebne zasluge prof. Gazdika su formiranje Odjela intenzivne terapije djece 1976. godine, prve u Hrvatskoj, kao i unapređenje neuropedijatrijske struke publiciranjem mnogobrojnih radova iz toga područja te aktivno sudjelovanje u radu Hrvatskog društva za dječju neurologiju od njegova osnutka, Hrvatskoga pedijatrijskog društva i Društva za puerikulturu. Aktivno je sudjelovao u radu stručno-znanstvenih simpozija i kongresa. U nekoliko navrata bio je moderator kongresnih tema iz područja dječje neurologije i intenzivne terapije u djece, te pozvani predavač na međunarodnim i nacionalnim simpozijima iz intenzivne terapije u pedijatriji. Na I. kongresu Hrvatskoga pedijatrijskog društva održanom1993. godine u Rijeci obnašao je dužnost tajnika kongresnog odbora i bio je moderator jedne od triju glavnih tema – Hitna stanja u pedijatriji. U okviru poslijediplomskih tečajeva trajnog usavršavanja vodio je seminare iz urgentne terapije u pedijatriji te seminare iz reanimacije u dječjoj dobi. U više navrata je, kao pozvani predavač, sudjelovao u radu Proljetne pedijatrijske škole u Splitu. Tijekom dugogodišnjeg rada objavio je više od stotinu stručnih i znanstvenih radova. Bio je jedan od urednika znanstvene monografije o ranome oštećenju mozga i knjige o kazuističkim testovima iz pedijatrije.

Od 1981. godine sudjelovao je u radu na znanstvenoistraživačkom projektu »Evaluacija zdravstvene zaštite djece u SR Hrvatskoj prema incidenciji preventibilnih bolesti«, od 1986. u projektnome zadatku »Primarna, sekundarna i tercijarna prevencija razvojnih poremećaja središnjega živčanog sustava«. Tijekom 1987. godine imenovan je od tadašnjeg SIZ-a znanosti SR Hrvatske članom Projektnoga savjeta Republike Hrvatske »Zdravlje« u dijelu »Rast i razvoj djece i omladine te perinatalni razvoj«. Od 1991. godine sudjelovao je u projektu »Prirodni tok razvojnih poremećaja središnjeg živčanog sustava«.

Od 1983. do 1990. godine obnašao je dužnost glavnog i odgovornog urednika znanstveno-stručnog časopisa »Medicina« Zbora liječnika Hrvatske u Rijeci. Bio je član Izvršnog odbora riječke podružnice Zbora liječnika Hrvatske te član Savjeta »Liječničkih novina« Zbora liječnika Hrvatske. Od 1992. do 1996. godine bio je član Savjeta časopisa »Medicus« te član Izdavačkog savjeta časopisa »Acta Facultatis Medicae Fluminensis«.

Prof. dr. Miljen Gazdik bio je jedan od dugogodišnjih ključnih ljudi Klinike i Katedre za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Medicinskog fakulteta u Rijeci te Dječje bolnice Kantrida, što je potvrđeno i izvan naših prostora. Posebno se isticao u edukaciji i prijenosu svojih saznanja na mlađu generaciju, što je rezultiralo nizom obranjenih magistarskih radova pod njegovim mentorstvom. U današnje vrijeme izuzetno se rijetko mogu naći ljudi kao što je bio Miljen.

Preostaje nam da još jedanput zahvalimo Miljenu na svemu što je učinio za naše male bolesnike, kolege i kolektiv. Sigurno će nam svaki dan nedostajati njegov pošten i korektan način razmišljanja, praćen specifičnom dozom duhovitosti i humora.

Prof. dr. sc. Vladimir Ahel

Dr. Dušanka-Duca Grujić
(3. 11. 1929.–12. 12. 2005.)



U prosincu 2005. zauvijek nas je napustila draga i cijenjena kolegica dr. Dušanka-Duca Grujić.

Rođena je prije 76 godina u malome vojvođanskom selu Stanišiću kao druga kći doktora veterine, rođenog u našoj Zlatnoj dolini u mjestu Bekteško Gradište kod Kutjeva. Umrla je u Požegi nakon dugogodišnje borbe s karcinomom dojke. Gimnaziju je pohađala u Vukovaru, Beogradu i u Novom Sadu, gdje je maturirala. U Beogradu upisuje veterinarski fakultet te nakon završene prve godine studija prelazi u Zagreb na drugu godinu Medicinskog fakulteta. Diplomirala je 1958. godine, a liječnički staž obavila je u Općoj bolnici Požega. Nakon toga prelazi na rad u Dom zdravlja u opću praksu odakle nakon godinu dana rada odlazi na poslijediplomski studij Zaštite majke i djeteta u Zagreb u Bolnicu za dječje bolesti u Klaićevoj ulici k prof. Fišer. Nakon povratka postaje rukovoditelj Dječjeg dispanzera, koji vodi devet godina, radeći u ambulanti i savjetovalištu gdje primjenjuje novostečena znanja ponajprije iz područja prehrane dojenčadi.

Radi potrebe službe 1970. je premještena u Dispanzer za zaštitu školske djece i mladeži. Godine 1970/71. upisuje svoj drugi poslijediplomski studij iz Školske higijene u Školi narodnog zdravlja »Dr. Andrija Štampar« u Zagrebu kod prof. Natalije Rulnjević. Nakon povratka postaje rukovoditelj Službe za zaštitu školske djece i mladeži, radeći u ambulanti za bolesnu djecu i sistematske preglede. Tu provodi svoj radni vijek do umirovljenja 1991. godine zbog bolesti. Do tada se aktivno usavršavala na sekcijskim sastancima, seminarima, savjetovanjima i kongresima. Imala je velik osjećaj ljubavi prema djeci koja su bez straha dolazila na preglede. Bila je ljubazna i susretljiva i rado obilazila svoje bolesnike i u kućnim posjetima.

Bila je član Hrvatskoga liječničkog Zbora od 1961. godine, a u dva mandata i član Upravnog odbora Sekcije školske medicine. Bila je aktivna i u javnozdravstvenim aktivnostima i Crvenom križu. Za svoj požrtvovni rad odlikovana je medaljom Općine Slavonska Požega te Ordenom rada sa srebrnim vijencem.

Nakon njezine smrti u nama ostaje sjećanje i poštovanje prema kolegici koja je bila uvijek vedra, vesela i nesebično se predavala svom poslu.

Za sve što je učinila za svoje bolesnike i suradnike neka joj je vječna slava i hvala.

Mr. sc. Marijan Cesarik, dr. med.
predsjednik HLZ-a Podružnice Požega

Prikaz knjige
Book review

M. Belicza i D. Tomas: Prikaz udžbenika OBDUKCIJSKA DIJAGNOSTIKA.

Patolozi smatraju da je obdukcija završni čin u istraživanju patologije pojedinog bolesnika. Oni ističu i mišljenje drugih medicinara da je obdukcija dio kontinuiranog procesa dijagnostike i liječenja.

Općenito se obdukcije mogu svrstati u dva tipa: one koje zahtijevaju liječnici ili medicinski tim koji je prethodno liječio bolesnika i one koje traži pravosuđe.

Postmortalna analiza obdukcijom može na različite načine promovirati koncepciju pravde i pravednosti. Tim se postupkom može utvrditi, na primjer, da neka bolest ili stanje nisu medicinski korektno tretirani. Također obdukcijski nalazi mogu utjecati da se isprave pogrešni zaključci pravosuđa.

Poznato je da se pojedine grupacije ljudi jako suprotstavljaju obdukciji iz religioznih i kulturalnih razloga. Ima prijedloga i pokušaja da se problem rješava temeljem koncepcije takozvane minimalno invazivne obdukcije. Postmortalnim laparoskopskim pregledom i magnetskom rezonancijom izvodila bi se ta minimalno invazivna obdukcija. Opći je konsenzus među patolozima da su zaključci o načinu, mehanizmu i uzroku smrti ovim procedurama povezani s rizikom od pogreške. Stoga minimalno invazivna obdukcija nije alternativa konvencionalnoj obdukciji.

Ovih nekoliko uvodnih misli ističe važnost trećeg izdanja udžbenika »Obdukcijska dijagnostika« autora Mladena Belicze i Davora Tomasa u izdanju Medicinske naklade, Zagreb, 2005.

Autori sustavno prikazuju od uvoda kroz povijest značenje obdukcije u medicinskoj praksi i znanosti. Glavni dio udžbenika odnosi se na pripremu, izvedbu, obdukcijsku tehniku i patoanatomsku dijagnostiku. Posebno je izdvojeno, zbog specifičnosti, poglavlje o perinatalnoj i dječjoj obdukciji. Obdukcijska tehnika je detaljno prikazana po organima i sustavima, upotpunjena brojnim fotografijama. Tablice o diferencijalnodijagnostičkim opcijama nekih čestih patoloških promjena u pojedinim organima obogaćuju i pojednostavnjuju koncepciju udžbenika. Uvršteni su podaci o mjerama i težinama organa, što olakšava usporedbu normalnog i patološki promijenjenoga.

Obdukcijski nalaz se na kraju mora oblikovati u tekstualnom obliku. Autori su zato prikazali standardni patološko-



anatomski zapisnik s finalnim dijagnozama. Također kao novost pokazan je i originalni digitalni obdukcijski zapisnik u kompjutorskom programu TANATHOS.

Završni dio udžbenika daje vrijedne upute za uzimanje materijala s obdukcije kao što su uzorci tkiva, tjelesnih tekućina, sekreta, sadržaja organa. Pozornost je dana i vrlo važnom dijelu postmortalnog pregleda, a to je ispunjavanje izvješća o uzroku smrti.

U dodatku se mogu pročitati zakonske odredbe o postmortalnom pregledu, obdukciji i utvrđivanju uzroka smrti.

Novo, treće izdanje udžbenika Obdukcijska dijagnostika vrijedno je edukativno djelo koje će sigurno koristiti studentima medicine, liječnicima specijalizantima patološke anatomije, sudske medicine, ali i specijalistima. Udžbenik je koristan i svima drugima koji se u praksi dotiču postmortalnog pregleda kao što su liječnici mrtvozornici, policijski službenici, pravnici, istražni suci i drugi te ga stoga toplo preporučujem.

Prof. dr. sc. Mladen Marcikić
Katedra za sudsku medicinu
Medicinskog fakulteta u Osijeku

Vijesti
News

VII. KONGRES HRVATSKOGA PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA
s međunarodnim učešćem

VI. KONGRES PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA HRVATSKE UDRUGE MEDICINSKIH SESTARA

5.—7. listopada 2006. u Osijeku u hotelu »Osijek«

ORGANIZATOR: Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Osijek i Klinička bolnica Osijek

ZA DOPUNSKE INFORMACIJE: www.cetratour.net/pedijatri
e-mail: kraljik.marija@kbo.hr

* * *

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU

organizira

PRVI HRVATSKI KONGRES O HIPERTENZIJI

Zagreb, 9.—12. studenoga 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/23-88-271, faks: 01/23-88-592

E-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr; web: www.hdh.hr

* * *

MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU
i
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU HLZ-a

organiziraju

MEĐUNARODNI SIMPOZIJ O HIPERTENZIJI

Osijek, 25.—28. kolovoza 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek
tel.: 31/512-800, faks: 31/512-833

E-mail: idperic@mefos.hr; web: http://www.congress.mefos.hr

I. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE BOLI HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Plitvička jezera, 12.—14. listopada 2006.

KOTIZACIJA: 1200,00–1800,00 kuna (vidi – www.hdlb.org)

KONTAKT ADRESA: O-tours, gđa Ivana Šabanović-Uzelec, tel. 01/4831444, faks: 01/4813010
e-mail: ivana.sabanovic-uzelec@otours.hr

* * *

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko reumatološko društvo

8. godišnji kongres HRD-a

20.—22. listopada 2006. u Osijeku, hotel Osijek

GLAVNE TEME KONGRESA: 1. Osteoporoza, 2. Trudnoća i reumatske bolesti.
ROK ZA PRIJAVU I SLANJE SAŽETAKA: 15. srpnja 2006.
INFORMACIJE: Atlantis travel d.o.o., Petrinjska 59, Zagreb, tel. 01/4811-155; e-mail: info@atlantis-travel.hr

* * *

8. HRVATSKI KONGRES ENDOSKOPSKE KIRURGIJE
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

7.—9. prosinca 2006., Hotel »Westin«, Zagreb

Za sve potrebne obavijesti i prijavu obratite se:

prim. dr. sc. Boris Ružić, dr. Elizabeta Glavan
KB »Sestre milosrdnice«, Klinika za kirurgiju
10 000 Zagreb, tel./faks: 3787-322, 3768-292, mob. 091/2333-590
e-mail: hdek@kbsm.hr; ruzicb@kbsm.hr; endoskopskodrustvo@gmail
http://www.hdek.com.hr

* * *

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb svake godine redovito održava tečaj trajne izobrazbe liječnika iz aktualnih područja pedijatrije. Ovogodišnji 18. po redu tečaj održat će se s temeom pod naslovom:

»Dijete s dugotrajnim bolovima u trbuhu — uvijek prisutan problem«

Voditelji tečaja su *prof. dr. sc. Ana Votava-Raić, prof. dr. sc. Miroslav Dumić* i *dr. sc. Duška Tješić-Drinković*. Tečaj će se održati ***8. i 9. prosinca 2006. godine***, a mjesto održavanja je ***predavaonica Klinike za pedijatriju — Šalata***.

Kotizacija iznosi 500,00 kn.

RECENT ADVANCES IN ENDEMIC NEPHROPATHY
– the role of toxins in an environmental disease

20.—22. listopada 2006. Zagreb, Hrvatska

Pokroviteljstvo: Hrvatska akademija medicinskih znanosti

Organizatori: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Hrvatska;
State University of New York at Stony Brook, NY, USA;
Hrvatski centar za endemsku nefropatiju, Slavonski Brod, Hrvatska

Suorganizatori: Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta, Hrvatska
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

Predsjedništvo: Nada Čikeš, Arthur P. Grollman, Bojan Jelaković

Mjesto održavanja: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Simpozij je posvećen izučavanju etiologije endemske nefropatije i pridruženih karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog sustava s posebnim naglaskom na nefrotoksične i kancerogene tvari, ohratoksin A i aristolohičnu kiselinu.

Stručni program obuhvaća najnovija znanja iz bazičnih, kliničkih istraživanja i javnog zdravstva u obliku pozvanih predavanja, usmenih izlaganja, postera i radionica.

Simpozij je namijenjen nefrolozima, toksikolozima, epidemiolozima, urolozima, patolozima, internistima, citolozima, biokemičarima i genetičarima.

Za detaljnije informacije o Simpoziju posjetite web stranicu www.endemic-nephropathy.mef.hr ili se javite dr. med. Živki Dika, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska, e-mail: zivkadika@yahoo.co.uk.

ISPRAVAK IZ PROŠLOG BROJA

U broju 5–6/2006 zabunom su ispuštena imena autora pisma »Kirurško liječenje primarnog limfedema penisa i skrotuma«. Autori spomenutog pisma su D. Mijatović, K. Bulić i J. Unušić. Uredništvo se ispričava zbog nenamjernog propusta.

Glavni urednik LV-a
Branimir Anić