# Uvodnik
# Leading article

## SADAŠNJE STANJE ELEKTROSTIMULACIJE SRCA U REPUBLICI HRVATSKOJ

### CARDIAC PACING IN THE REPUBLIC OF CROATIA – CURRENT SITUATION

VLADIMIR GOLDNER, DAVOR PULJEVIĆ, BRUNO BULJEVIĆ
U IME SVIH CENTARA ZA ELEKTROSTIMULACIJU SRCA U RH*

**Deskriptori:** Elektrostimulacija srca – statistički podaci, Elektrostimulator srca – statistički podaci; Registri; Hrvatska

**Sažetak.** Broj ugrađenih elektrostimulatora srca posljednjih je godina u Republici Hrvatskoj znatno povećan, ali još nismo dosegli razinu razvijenih europskih zemalja. To se posebno odnosi na broj ugrađenih kardioverter-defibrilatora, a manje, ali ipak, i na odnos jednostavnih i sofisticiranih elektrostimulatora srca. Usprkos tomu naši bolesnici, kada postavimo indikaciju, dobivaju najkvalitetnije i najsuvremenije uređaje jer se u Republici Hrvatskoj ugrađuju uređaji najrenomiranijih svjetskih proizvođača.

**Descriptors:** Cardiac pacing, artificial – statistics and numerical data; Pacemaker artificial – statistics and numerical data; Registries; Croatia

**Summary.** The number of implanted cardiac pacemakers in Croatia has considerably increased in the recent years. However, we still have not reached the level of the developed European countries. This particularly applies to the number of implanted cardioverter-defibrillators, and less so to the proportion of simple and sophisticated cardiac pacemakers. Despite this, when indication is established our patients receive top quality and most modern devices, because in Croatia the products of the most renowned world manufacturers are implanted.

Liječ Vjesn 2003;125:227–231

Elektrostimulacija srca jedna je od najdjelotvornijih metoda liječenja u medicini uopće. Njome ne samo da su spašeni mnogi životi nego velik broj nosilaca elektrostimulatora provodi kvalitetan život jednako dugo kao i osobe kojima elektrostimulator nije potreban. Prvu implantaciju trajnog elektrostimulatora u svijetu izveo je 1958. g. prof. A. Senning,[1] dok je prof. M. Pasini 1964. g. u Klinici Rebro u Zagrebu ugradio prvi trajni elektrostimulator srca u bivšoj Jugoslaviji.[2] Indikacije za elektrostimulaciju srca u početku su bile ograničene praktički samo na totalni atrioventrikulski blok, a ni to nije bilo prihvaćeno od svih liječnika niti od pojedinih bolesnika. S vremenom je ta skepsa nestala i već je puno godina elektrostimulacija prihvaćena ne samo kao nužna neposredna terapijska metoda nego i u profilaksi određenih bolesti i stanja, što znači za zaštitu bolesnikova života i zdravlja, kao i za povećanje kvalitete njegova života. To drugim riječima znači da su znatno proširene indikacije za primjenu elektrostimulacije srca. Takve promjene omogućio je velik progres u tehnologiji elektrostimulatora u svakom pogledu od funkcije, programabilnosti i trajanja do karakteristika elektroda. Mi taj napredak doživljavamo stalno; ne prođe godina dana da nam industrija ne ponudi neki korisni novitet. Uz svakodnevne novitete poseban napredak označio je uvođenje elektrostimulatora prilagodljive frekvencije s pomoću raznih senzora, atrioventrikulskih elektrostimulatora s dvije i kasnije s jednom elektrodom, elektrostimulatora s raznim antitahikardnim programima te u posljednje vrijeme uvođenje biventrikulskih elektrostimulatora i cijele serije kardioverter-defibrilatora.

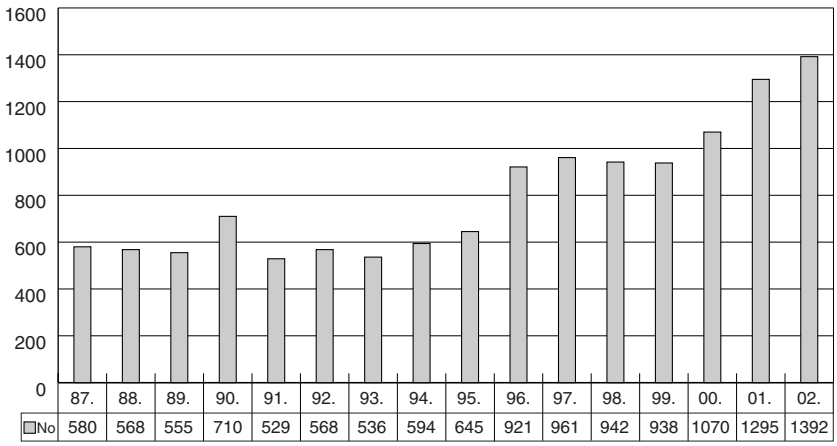
Sve je to skupa, uz bolju dijagnostiku i sve veći broj starih osoba, dovelo do značajnog povećanja ugrađenih elektrostimulatora srca u cijelom svijetu. U nas je tako u posljednjih 16 godina (slika 1.) došlo do povećanja broja ugrađenih elektrostimulatora (primoimplantiranih i zamjena) za oko 2,5 puta (od 580 na 1392) tako da smo prošle godine prvi put ugradili 245 elektrostimulatora/1 000 000 stanovnika, odnosno ukupno 316 elektrostimulatora/1 000 000 stanovnika. Koliko god je to velik napredak mi još značajno zaostajemo za razvijenim zemljama Europe (2001. g. ugradili smo 294 elektrostimulatora/1 000 000 stanovnika) (slika 2.).[3–10]

Podaci koje navodimo dio su Hrvatskog registra elektrostimulacije srca. Vodimo ih od 1993. g. i redovito šaljemo u Europski registar koji postoji već više od 20 g. (ranije su podaci

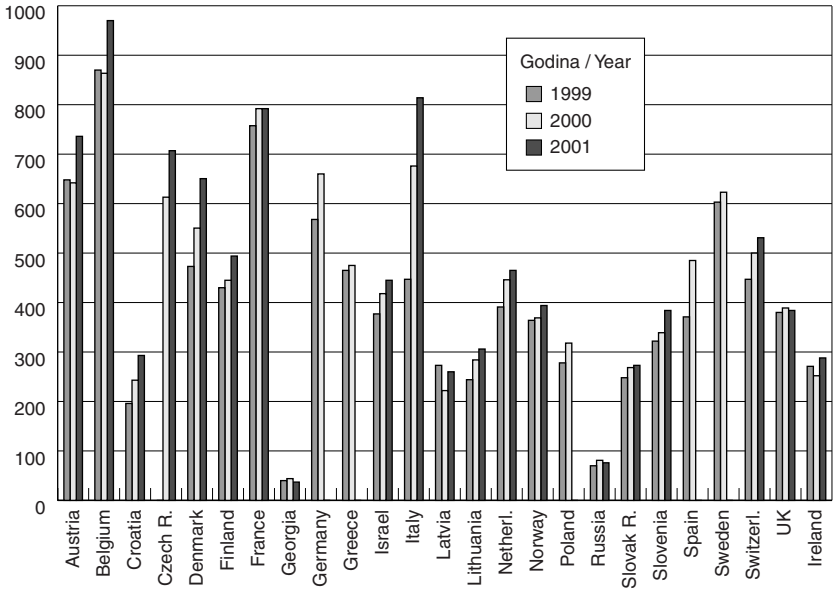
* **Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (mr. sc. Jure Mirat, dr. med.; prim. dr. Sonja Pavlović Zupanc, dr. med.; prof. dr. sc. Mijo Bergovec, dr. med.; dr. sc. Igor Rudež, dr. med.; dr. sc. Bojan Biočina, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Sutlić, dr. med.), **Klinička bolnica »Merkur«, Zagreb** (Davor Richter, dr. med.; Darko Počanić, dr. med.; mr. sc. Stjepan Kranjčević, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravko Petrač, dr. med.; mr. sc. Berislav Radić, dr. med.; prim. dr. Duško Hamel, dr. med.; mr. sc. Jakša Filipović Čugura, dr. med.; mr. sc. Hrvoje Pintarić, dr. med.; Borki Vučetić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek** (prof. dr. sc. Katija Čatipović, dr. med.; Robert Steiner, dr. med.; Jozo Kristek, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (Karlo Stanić, dr. med.; prof. dr. sc. Duje Vukas, dr. med.; Darko Ćuruvija, dr. med.; Bosilja Siuc-Paro, dr. med.; doc. dr. sc. Ivo Dreščik, dr. med.; Gian Paolo Blecich, dr. med.; Zlatko Čubranić, dr. med.; Aldo Ivančić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Split** (mr. sc. Ante Kuzmanić, dr. med.; mr. sc. Ivo Božić, dr. med.; mr. sc. Lovel Giunio, dr. med.; Stevo Koplić, dr. med.; doc. dr. sc. Vedran Radonić, dr. med.; Teo Borić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Vladimir Goldner, dr. med.; mr. sc. Damir Kosi, dr. med.; dr. sc. Martina Lovrić-Benčić, dr. med.; Bruno Buljević, dr. med.; dr. sc. Davor Puljević, dr. med.; mr. sc. Vedran Čorić, dr. med.; Kanso Saade, dr. med.; Ante Lekić, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), **Opća bolnica Karlovac** (Janko Grman, dr. med.; Davor Horvat, dr. med.; Željko Erdeljac, dr. med.; Stanko Antolić, dr. med.), **Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (dr. sc. Roman Urek, dr. med.; prof. dr. sc. Dragutin Košuta, dr. med.; Mladen Komadina, dr. med.; Tomislav Matejić, dr. med.), **Opća bolnica Zadar** (prim. dr. sc. Albino Jović, dr. med.; Antun Zoran Savić, dr. med.; Dražen Zekanović, dr. med.), **Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju »Magdalena«, Krapinske Toplice** (Zdravko Batinić, dr. med.; Robert Bernat, dr. med.; Igor Alfirević, dr. med.; Mladen Predrijevac, dr. med.; Christian Bulat, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. V. Goldner, Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC, 10000 Zagreb

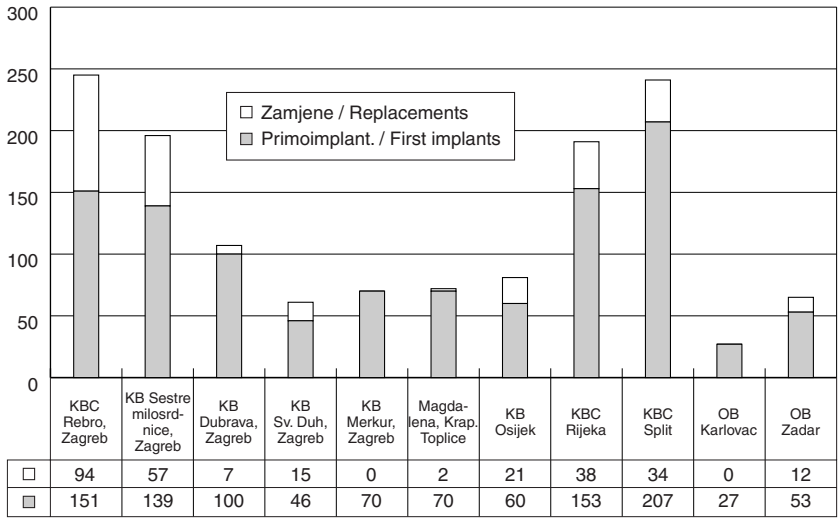
Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 23. listopada 2003.




Slika 1. *16 godina implantacije elektrostimulatora u Hrvatskoj*
Figure 1. *16 years of pacemaker implantations in Croatia*

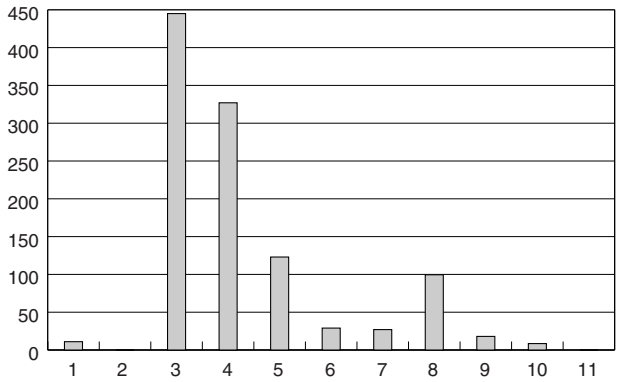



Slika 2. *Ukupni broj PM na milijun stanovnika*
Figure 2. *Pm total no per million*




Slika 3. *Elektrostimulacija u Hrvatskoj 2002.*
Figure 3. *Pacing in Croatia 2002*

vođeni za Jugoslaviju).[11] U nas se danas ugrađuju elektrostimulatori srca u 11 centara: iz slike 3. vidi se da se u KBC-u Rebro, Zagreb i KBC-u Split ugrađuje godišnje oko 240 elektrostimulatora srca, u KB-u Sr. milosrdnice u Zagrebu i KBC-u Rijeka nešto manje od 200, dok se u ostalim centrima ugradilo prošle godine između 27 i 107 uređaja.



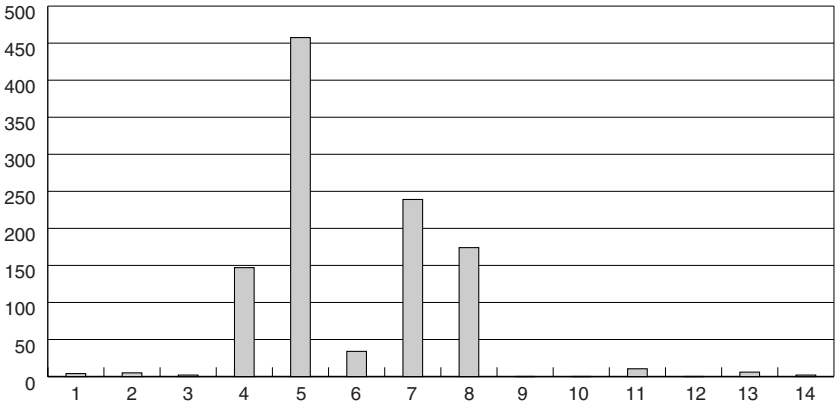

1) Nespecific./Unspecified; 2) Nekodirano/Uncoded; 3) Sinkopa/Syncope; 4) Vrtoglavica/Dizzy spells; 5) Bradikardija/Bradycardia; 6) Tahikardija/Tachycardia; 7) Profilaktički/Prophylactic; 8) Srčano zatajenje/Heart failure; 9) Cerebralna disfunkc./Cerebral dysfunction; 10) Angina pekt./Chest pain; 11) Spriječena nagla smrt/Aborted sudden death

Slika 4. *Simptomi: primoimplantacija u Hrvatskoj 2002.*
Figure 4. *Symptoms: first implants in Croatia 2002*

Ranije spomenuto objašnjenje za relativno još i sad malen broj ugrađenih elektrostimulatora vidljivo je iz slika 4. i 5.: vodeći simptomi za ugradnju elektrostimulatora u nas su sinkope odnosno omaglice te atrioventrikulski blok višeg stupnja, u manjoj mjeri sindrom bolesnoga sinusnog čvora. Ti podaci govore u prilog da se u nas još najčešće ugrađuju elektrostimulatori kao nužna terapijska mjera, a manje u profilaktičke svrhe odnosno radi povećanja kvalitete života bolesnika. Da je tomu tako, pokazuju i podaci na tablici 1. iz kojih je vidljivo da se u nas ugrađuje 2/3 ventrikulskih (VVI i VVIR), a tek 1/3 atrioventrikulskih elektrostimulatora srca, dok je sumarno u Europi taj omjer izjednačen (slika 6.), u mnogim bogatim zemljama i više od toga u korist sofisticiranih, atrioventrikulskih uređaja (slika 7.) (Belgija, Francuska, Danska), ali i ne puno više od nas (Španjolska, Finska).[10] Teško je sa sigurnošću objasniti razloge ovakvu stanju; očito nisu u pitanju tehnički problemi jer se u svim našim centrima ugrađuju atrioventrikulski elektrostimulatori (ali ne i biventrikulski, što je mnogo kompliciranije), no kada se pogleda omjer, vidi se da se više od prosjeka atrioventrikulskih ugrađuje u KBC-u Rebro, Zagreb – 66% (dio objašnjenja za to je jer je KBC Rebro jedini centar u nas gdje se ugrađuju elektrostimulatori djeci koja u pravilu dobivaju gotovo uvijek sofisticirane atrioventrikulske elektrostimulatore) te u KBC-u Rijeka i KB-u Sr. milosrdnice u Zagrebu gdje se ugrađuje po 41% atrioventrikulskih elektrostimulatora srca. Kako se radi o ustanovama s većim kardiološkim stacionarima orijentiranim u jednom dijelu na aritimije srca, tu se i grupiraju većim dijelom bolesnici kojima je često potreban poseban program elektrostimulacije kao što su antitahikardni, biventrikulski ili drugi posebni programi. Dio objašnjenja za takav omjer ventrikulskih prema atrioventrikulskima je i cijena elektrostimulatora jer je omjer prvih prema drugima 4:1 i više te se na taj način želi uštedjeti ne riskirajući kod toga život bolesnika.

U skladu s time je i porast broja ugrađenih kardioverter-defibrilatora u Europi (slika 8.) u nas.[10] Mi smo prošle godine ugradili 17 takvih uređaja, što iznosi 4 kardioverter-defibrilatora/1 000 000 stanovnika i to je mnogo manje od broja ugrađenih u mnogim europskim zemljama. Kako se radi o vrlo skupim uređajima, očito je da se u nas svaka indikacija maksimalno racionalno razmatra i indicira ugradnja tek u strogo određenih bolesnika.

Od senzora u 90% slučajeva rabimo senzor aktivnosti, u 2% ostale senzore, a u 8% kombinaciju dvaju senzora. U nas se u 95% slučajeva u atrij postavljaju bipolarne elektrode, dok se u klijetke bipolarne elektrode implantiraju u 2/3 slučajeva,

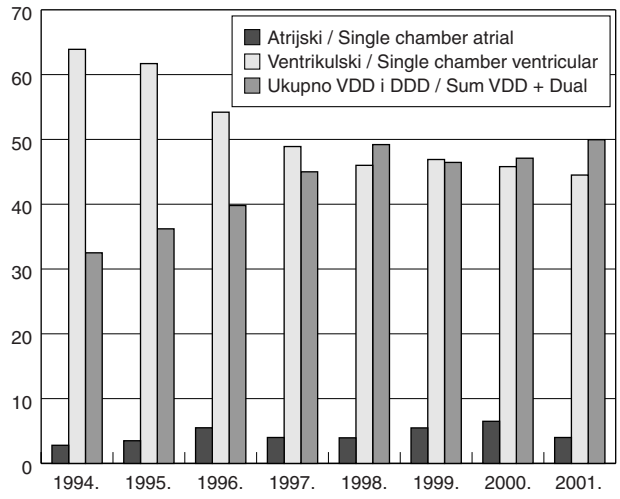



1) Nespecifično/nekodirano/Nonspecific/noncoded; 2) Normalni sinusni ritam/Normal sinus rhythm; 3) Normalni sinusni ritam+nenormalni rezultat elektrofiziološkog testiranja/Normal sinus rhythm+abnormal result of electrophysiological testing; 4) Atrioventrikulski blok I-II. stupnja/Ist-IInd degree atrioventricular block; 5) Totalni atrioventrikulski blok/Total atrioventricular block; 6) Blok grane/Bundle branch block; 7) Bolest sinusnog čvora/Sinus node disease; 8) Fibrilacija/undulacija atrija+bradikardija/Atrial fibrillation/flutter+bradycardia; 9) Interatrijski blok; Interatrial block; 10) Kronotropna inkompetencija/Chronotropic incompetence; 11) Supraventrikulska tahikardija/Supraventricular tachycardia; 12) Ventrikulska ekstrasistolija/Ventricular extra beats; 13) Ventrikulska tahikardija/fibrilacija/Ventricular tachycardia/fibrillation; 14) Torsade de pointes

Slika 5. *EKG: primoimplantacija u Hrvatskoj 2002.*
Figure 5. *ECG: first implants in Croatia 2002*

Tablica – Table 1. *Primoimplantacije u hrvatskim centrima 2002.* / *First implants in Croatian centres 2002*

| | KBC Rebro, Zagreb | KB Sestre milosrdnice, Zagreb | KB Dubrava, Zagreb | KB Sveti Duh, Zagreb | KB Merkur, Zagreb | Magdalena, Krapinske Toplice | KB Osijek | KBC Rijeka | KBC Split | OB Karlovac | OB Zadar | Ukupno Total | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| VVI | 47 | 55 | 59 | 41 | 31 | 29 | 39 | 57 | 72 | 11 | 27 | 468 | 43,49 |
| VVIR | 4 | 26 | 18 | 0 | 21 | 25 | 12 | 33 | 85 | 9 | 9 | 242 | 22,49 |
| DDD | 50 | 0 | 15 | 5 | 11 | 4 | 2 | 32 | 1 | 3 | 1 | 124 | 11,53 |
| DDDR | 46 | 48 | 8 | 0 | 5 | 12 | 6 | 7 | 13 | 3 | 15 | 163 | 15,14 |
| VDD(R) | 4 | 9 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 24 | 33 | 1 | 1 | 75 | 6,97 |
| AAI(R) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 4 | 0,38 |
| Ukupno Total | 151 | 139 | 100 | 46 | 70 | 70 | 60 | 153 | 207 | 27 | 53 | 1076 | 100,00 |

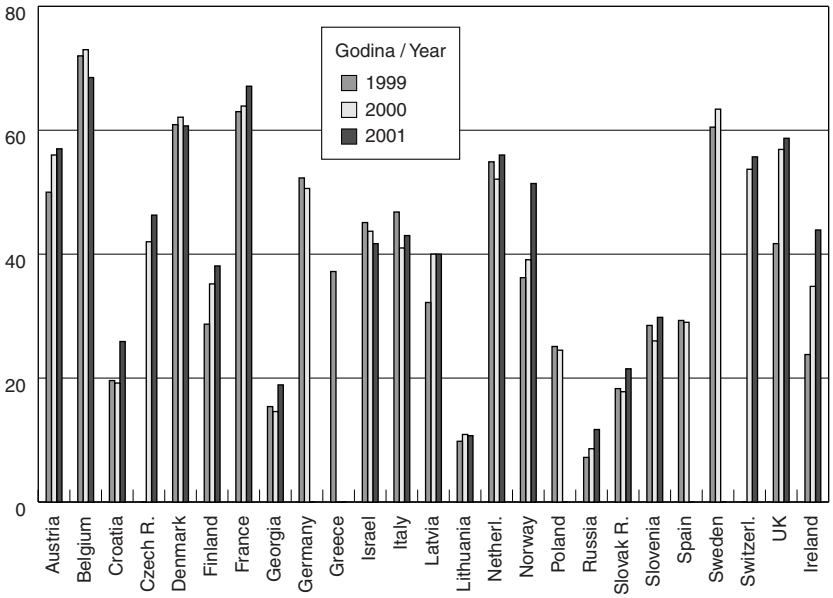



Slika 6. *Ugrađeni elektrostimulatori u Europi 1994–2001. (%)*
Figure 6. *Pacemakers implanted in Europe 1994–2001 (%)*

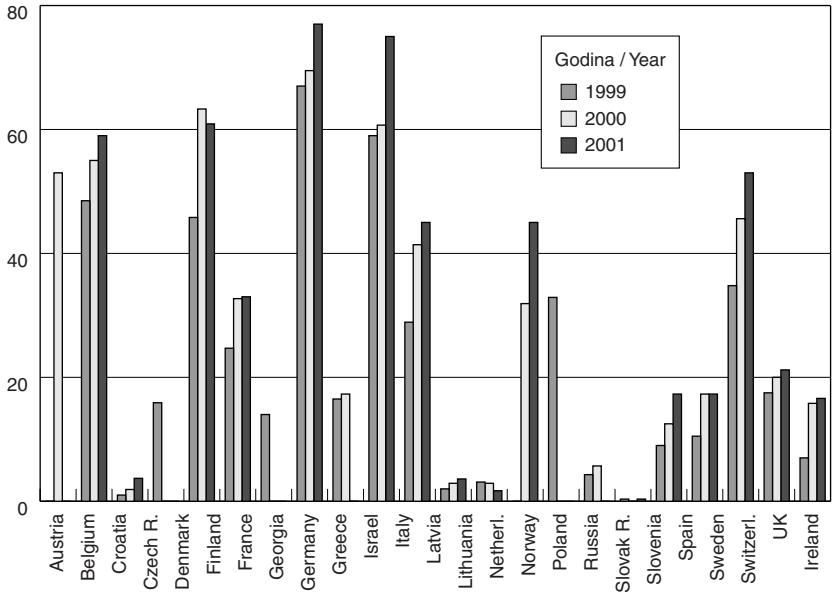
a unipolarne u 1/3. U 97% bolesnika ventrikulska se elektroda fiksira pasivno, atrijska u 78% bolesnika pasivno, a u 23% aktivno.

Od 251 zamjene generatora indikacija za taj zahvat je u 85% slučajeva bila očekivano iscrpljenje generatora. Prerano iscrpljenje generatora verificirali smo u 2,4% (6 bolesnika), grešku u sistemu u 3,2% (8 bolesnika), dok su lokalne kirurške komplikacije zabilježene u 4% (10) bolesnika. Ostali razlozi bili su elektivne zamjene (1,6% – 4 bolesnika) i promjene sistema (4,3% – 11 bolesnika) od jedne vrste elektrostimulacije na drugu ili od jedne lokacije generatora na drugu zbog raznih ritmičkih ili tehničkih razloga.

Usprkos svemu gore navedenome, kada postavimo indikaciju, naši bolesnici dobivaju najkvalitetnije uređaje; u Republici Hrvatskoj ugrađuju se uređaji najrenomiranijih svjetskih proizvođača koji donose na svjetsko tržište i većinu noviteta. To nam omogućuje da bolesnicima ugradimo bez ikakvog kašnjenja najnovije svjetske modele.[12–14]




Slika 7. *Atrioventrikulski elektrostimulatori (%)*
Figure 7. *Dual chamber pacemakers (%)*




Slika 8. *Ukupni broj kardioverter-defibrilatora na milijun stanovnika*
Figure 8. *ICD Total Number per Million*

## LITERATURA


1. *Elmquist R, Landegren J, Pettersson SO, Senning A, Wiliam-Ollson G.* Artificial pacemaker for treatment of Adams-Stokes syndrome and slow heart rate. Am Heart J 1963;65:731–48.
2. *Goldner V.* Kardiologija. U: Živković R., Ur. Povijest internističkih struka u Hrvatskoj. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 1998, str. 10–15.
3. *Bernstein AD, Parsonnet V.* Pacing practices in the United States: the 1993 survey. PACE 1996;19:576 (abstract 43).
4. *Bernstein AD, Goldman BS, Nishimura S, Parsonnet V.* Contrast in cardiac pacing practice in the United States and Canada: clinical and non-clinical influences. PACE 1996;19:621 (abstract 223).
5. *Ector H, Rickards AF, Kappenberger L, Vardas P, Oto A, Santini M, Sutton R.* The Registry of the European Working Group on Cardiac Pacing: 1996. PACE 1999;22:782 (abstract 329).
6. *Parsonnet V.* World survey on implantable devices – North American experience. XI$^{th}$ World Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology, Berlin, June 27–30, 1999.
7. *Mond H.* World survey on implantable devices – Asia Pacific experience. XI$^{th}$ World Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology, Berlin, June 27–30, 1999.
8. *Ector H, Rickards AF, Kappenberger L i sur.* The registry of the European Working Group on Cardiac Pacing (EWGCP). Europace 2000;2:251–5.
9. Izvješće Europskog registra elektrostimulacije 2000.
10. Izvješće Europskog registra elektrostimulacije 2001.
11. *Feruglio GA, Steinbach K.* Cardiac pacing in Europe after two decades: a comprehensive survey. In: Feruglio G., ed. Cardiac Pacing: proceedings of the 2$^{nd}$ European Symposium on Cardiac Pacing. Padova: Piccin Medical Books 1982:1–13.
12. *Gjergja Z, Goldner V, Puljević D i sur.* Liječenje neurokardiogene sinkope u djeteta s elektrostimulatorom srca. u. Knjiga sažetaka III. kongresa Hrvatskoga kardiološkog društva, Zagreb, 1998, str. 32.
13. *Lovrić-Benčić M, Marinović B, Gjergja Z i sur.* Twenty years experience in pediatric pacemaker therapy. Europace Suppl 2001;2:B 134.
14. *Ferek-Petrić B, Goldner V, Kosi D i sur.* Pacemaker Programming via Internet. PACE 2002;25(No 4, part II):598.

# Izvorni radovi
# Original articles

## EPIDEMIOLOGIJA PRIROĐENIH BOLESTI SRCA U HRVATSKOJ – MULTICENTRIČNA NACIONALNA STUDIJA, 1995–2000.

### EPIDEMIOLOGY OF CONGENITAL HEART DISEASE IN CROATIA – MULTICENTRIC NATIONAL STUDY, 1995–2000

NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK, IVAN MALČIĆ*

**Deskriptori:** Prirođene srčane greške – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** Prirođene srčane greške (PSG) raznolika su skupina bolesti koje se pojavljuju u 0,55 do 1% živorođene djece. Tendencija razvrstavanja PSG-a prema Clarkovoj patogenetskoj klasifikaciji zasniva se na pretpostavci da relativno malo razvojnih mehanizama uzrokuje širok spektar fenotipskih oblika grešaka. Ciljevi ovog rada su razvrstati PSG prema patogenetskoj klasifikaciji bolesti te procijeniti stope prevalencije PSG-a u populaciji Republike Hrvatske (RH). U retrospektivnu epidemiološku studiju uključena su djeca s PSG-om rođena od 1995. do 2000. godine i kontrolirana u centrima pedijatrijske kardiologije. U studiju je uključeno 276.565 živorođene djece, od kojih je 2.204 imalo srčanu grešku, 1.126 dječaka i 1.078 djevojčica. Ukupna prevalencija iznosila je 8,0‰. Zabilježene su statistički značajne razlike u prevalenciji PSG-a među pojedinim županijama. Prevalencija glavnih patogenetskih skupina PSG-a nije se mijenjala tijekom vremena, osim anomalija apoptoze, što se očitovalo dvostrukim povećanjem prevalencije muskularnoga ventrikularnog septalnog defekta (VSD; 0,6‰ do 1,3‰). Od pojedinačnih dijagnoza PSG-a najzastupljeniji je bio perimembranozni VSD (19,0%), a zatim atrijalni septalni defekt tipa *ostium secundum* (ASD II; 14,4%), muskularni VSD (11,1%) te pulmonalna stenoza (PS; 8,5%). Ove su četiri dijagnoze činile više od 50% svih dijagnoza PSG-a. Prevalencija PSG-a i dijagnostičke mogućnosti ne razlikuju se od onih objavljenih u literaturi. Ipak, razlike u prevalenciji ovih bolesti među županijama upućuju na potrebu daljnjeg istraživanja razvoja i etiologije ovih bolesti.

**Descriptors:** Heart defects, congenital – epidemiology; Croatia – epidemiology

**Summary.** Congenital heart diseases (CHD) comprise a group of different conditions seen in 0.55–1% of live births. Tendency to classify CHD according to Clark's pathogenic classification is based on the assumption that relatively few pathogenic mechanisms cause a wide spectrum of phenotypic forms of CHD. The aim of this study was to classify CHD according to Clark's classification and to calculate the prevalence rates of CHD in the Croatian population. We formed the Registry including all children with CHD born between 1995 and 2000 treated in paediatric cardiology departments in Croatia. In the study were enrolled 276,565 live births, 2,204 of them with CHD, 1.126 males and 1.078 females. Total birth prevalence was 8.0‰. A statistically significant difference was found between CHD prevalence rates in several counties. The prevalence of all main pathogenic groups of CHD was constant in time, except for cell death defects where a twofold increase in the prevalence of muscular ventricular septal defect (VSD) was noted (0.6‰–1.3‰). The most common diagnosis was perimembranous VSD (19.0%), followed by atrial septal defect (ASD) type II (14.4%), muscular VSD (11.1%) and pulmonary stenosis (8.5%). This four diagnoses were composing more than 50% of all CHD diagnoses. Prevalence and diagnostic possibilities weren't different from those presented in the literature. However, differences in prevalence between the counties warrant further investigation into the development and aetiology of CHD.

Liječ Vjesn 2003;125:232–241

Prirođene anomalije sve su veći javnozdravstveni problem[1] jer su danas glavni uzrok mortaliteta dojenčadi i male djece te čine najveću skupinu dječjih bolesti koje prelaze i u odraslu dob. Najveći udio među njima, pak, čine prirođene srčane greške koje su i glavni uzrok smrtnosti od prirođenih mana uopće.[2–4] Prirođene srčane greške (PSG) etiološki su i fenotipski raznolika skupina bolesti koje se pojavljuju u oko 0,55 do 1% živorođene djece.[5–11] Prevalencija je veća u mrtvorođenčadi (2%), kod pobačaja (10–25%) i u prematuritetu (2%).[11,12] Učestalost češćih PSG-a u većini je važnih istraživanja približno jednaka. Veće su razlike uočene među rijetkim i složenim anomalijama. U živorođene djece najzastupljeniji je ventrikularni septalni defekt (VSD) koji čini 25–30% svih grešaka u ranijoj dječjoj dobi, a atrijalni septalni defekt (ASD) i otvoreni arterijski duktus (PDA) čine 8 do 10% oboljelih. Rjeđe su koarktacija aorte (CA), stenoza pulmonalne valvule (PS), stenoza aortne valvule (AS), atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), tetralogija Fallot (TF) i transpozicija velikih krvnih žila (TGA).[1–6,13] Prevalencija nekih PSG-a razlikuje se po spolu i rasi. Tako je AVSD češći u djevojčica, TGA, AS i CA u bijelih dječaka, a zajednički ventrikul u bijelaca, bez obzira na spol.[14] PSG nastaju međudjelovanjem vanjskih i/ili unutarnjih (genskih) čimbenika,[15–18] od koji su neki napretkom molekularne biologije jasno prepoznati.[19–24]

Srčane *malformacije* su primarne srčane greške nastale u ranom razdoblju kardiovaskularne morfogeneze, *deformacije* se razvijaju intrauterino nakon završene morfogeneze zbog hemodinamskih uvjeta (poremećaji protoka), a *disrupcije* su genski uvjetovane morfološke promjene koje postupno očituju svoju fenotipiju s rastom jedinke (npr. Marfanov sindrom).[25–29] *Malformacijski sindrom* jest naziv za stanje s razvojnim ano-

* **Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb** (mr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.)

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

Primljeno 24. rujna 2002., prihvaćeno 29. svibnja 2003.

Tablica 1. *Osnovni podaci o djeci s prirođenim srčanim greškama rođenoj u Hrvatskoj od 1995. do 2000. godine*
Table 1. *The basic characteristics of children with congenital heart disease (CHD) born in Croatia from 1995 to 2000*

| Godina rođenja<br>Year of birth | 1995. | 1996. | 1997. | 1998. | 1999. | 2000. | Ukupno<br>Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSG (N)<br>CHD (N) | 343 | 370 | 371 | 368 | 404 | 348 | 2.204 |
| Spol / Gender | | | | | | | |
| M | 174 | 185 | 178 | 191 | 214 | 184 | 1.126 |
| Ž / F | 169 | 185 | 193 | 177 | 190 | 164 | 1.078 |
| Živorođeni<br>Live birth | 45.800 | 47.792 | 47.834 | 46.563 | 44.818 | 43.758 | 276.565 |
| Prevalencija<br>Birth prevalence | 7,5/1.000 | 7,7/1.000 | 7,8/1.000 | 7,9/1.000 | 9,0/1.000 | 8,0/1.000 | 8,0/1.000 |

malijama više različitih organskih sustava, što upućuje na to da pojedini defekti unutar sindroma ne nastaju neovisno jedan o drugome, već su etiološki i patogenetski uvjetovani.[30]

Tradicionalna klasifikacija PSG-a prema anatomskim i hemodinamičkim karakteristikama može sakriti važne patogenetske odnose, pa više ne zadovoljava.[25,30,31] Stoga od 1986. godine datira klasifikacija po Clarku, a modificirana je 1993. (*Baltimore-Washington Infant Study – BWIS*).[1,25] Zasnovana je na pretpostavci da relativno malo razvojnih mehanizama uzrokuje široki spektar fenotipskih oblika srčanih grešaka,[32] što uključuje poznavanje poremećaja poznatih razvojnih mehanizama. Njezina je teoretska osnova da ni jedna PSG, iako složena, nije poseban entitet, već je uvjetovana »međudjelovanjem« poznatih embrioloških, genskih i okolinskih čimbenika. Clarkova klasifikacija sadržava šest skupina grešaka koje se razvijaju prema poznatim patogenetskim razvojnim mehanizmima, a dio grešaka za sada nije razvrstan.[1,25,33]

Javnozdravstveno značenje neke bolesti ovisi o njezinoj učestalosti i o težini ekonomskog opterećenja. Učestalost bolesti mjeri se stopama koje su definirane trima parametrima: 1. broj zahvaćenih pojedinaca (*Numerator*), 2. populacija iz koje oni dolaze (*Denominator*), i 3. razdoblje praćenja. Najčešće se rabe stope incidencije i prevalencije.[13] Epidemiološka istraživanja ponajprije teže izračunavanju *stopa incidencije* (novi slučajevi u određenom razdoblju u rizičnih osoba), ali kompleksnost etiologije prirođenih anomalija onemogućuje određivanje prave incidencije. *Prevalencija* označava broj oboljelih u nekoj populaciji u specifičnom trenutku ili razdoblju. Kod istraživanja kongenitalnih srčanih poremećaja prevalencija pri rođenju jest broj djece s PSG-om u odnosu na ukupan broj živorođene djece i ujedno je najbolji pokazatelj učestalosti koja se odnosi na intrauterino preživjele kardiološke i nekardiološke anomalije. U daljnjoj evaluaciji prevalencije kardiovaskularnih poremećaja korisno je otvoriti vremenski prozor od najmanje jedne godine tijekom kojeg će se postaviti dijagnoza. Jednogodišnji ili višegodišnji dijagnostički prozor omogućuje dijagnosticiranje blažih oštećenja koja se prepoznaju tijekom rutinskih pregleda dojenčadi i male djece ili čija se evolucija u tom vremenu prati. Neusklađenost definicija nekih grešaka (PDA i ASD) i vremenskih prozora dijelom je razlog razlikama u objavljenim prevalencijama PSG.[13]

## Ciljevi istraživanja

Napretkom genetike i embriologije, etiologija PSG-a postaje sve jasnija, što je razlog sve većeg prihvaćanja Clarkove podiobe. Iz takve su spoznaje proizašli i ciljevi ovoga rada: 1. razvrstati PSG u našoj populaciji slijedeći načela patogenetske klasifikacije, 2. na osnovi dobivenih rezultata procijeniti stope prevalencije pojedinih skupina srčanih grešaka u ukupnoj populaciji Republike Hrvatske, 3. usporediti dobivene rezultate s drugim europskim i svjetskim populacijama.

Ovo je prva epidemiološka sudija PSG-a u nas do sada, uz to temeljena na Clarkovoj klasifikaciji. Procjenom stopa prevalencija želimo sagledati srčane greške kao javnozdravstveni problem i potaknuti razvoj učinkovitijih programa za nadzor i tercijarnu prevenciju. Rezultati ove studije omogućuju daljnji rad na razjašnjenju etiologije, prevenciji nekih anomalija i stvaranju registra PSG-a za cijelu Hrvatsku.

## Bolesnici i metode te statistička analiza podataka

U retrospektivnu epidemiološku studiju uključena su sva djeca s PSG-om liječena u supspecijalističkim centrima pedijatrijske kardiologije u Hrvatskoj, rođena od početka 1995. do konca 2000. Iz povijesti bolesti uzeti su podaci: ime i prezime, spol, datum i mjesto rođenja, datum dijagnoze, centar pedijatrijske kardiologije, kardiološka dijagnoza, nekardiološke dijagnoze, liječenje, sadašnji status. Bolesnici su u studiju uvođeni prema jedinstvenome matičnom broju građanina, da bi se spriječilo eventualno višekratno uključivanje istog bolesnika u različitim centrima pedijatrijske kardiologije. Klinička dijagnoza u svih je bolesnika postavljena neinvazivnom dijagnostikom, uključujući i ehokardiografiju, a u nekih i kateterizacijom srca i/ili operacijom. U studiju nisu uključena prematurna djeca s duktusom Botalli (odgođeno fiziološko zatvaranje do trećeg mjeseca života), kao ni mali L-D shunt na razini foramena ovale do navršene prve godine života. Bolesnici su razvr-

Tablica 2. *Broj djece s PSG-om prema centru pedijatrijske kardiologije u kojem je bolest dijagnosticirana u razdoblju od 1995. do 2000. godine*
Table 2. *Children with CHD according to paediatric cardiology centre where the disease was diagnosed, from 1995 to 2000*

| Centar pedijatrijske kardiologije<br>Paediatric cardiology centre | Broj pregledane djece s PSG-om<br>No of children with CHD | % u odnosu na ukupan broj djece s PSG-om<br>% of all children with CHD |
|---|---|---|
| KBC Rebro | 1.342 | 60,9 |
| KB »Sestre milosrdnice« | 117 | 5,3 |
| Osijek | 88 | 4,0 |
| Čakovec | 15 | 0,7 |
| Bjelovar | 92 | 4,2 |
| Varaždin | 80 | 3,6 |
| Karlovac | 35 | 1,6 |
| Rijeka | 77 | 3,5 |
| Pula | 71 | 3,2 |
| Split | 265 | 12,0 |
| Zadar | 145 | 6,6 |
| Dubrovnik | 52 | 2,4 |
| Šibenik | 18 | 0,8 |
| Slavonski Brod | 54 | 2,5 |
| Požega | 39 | 1,8 |
| Virovitica | 41 | 1,9 |
| Ukupno / Total | 2.531 | 115 |

Tablica 3. *Prevalencija PSG-a u Hrvatskoj i županijama u razdoblju od 1995. do 2000. godine*
Table 3. *Prevalence of CHD in Croatia and its counties during the period from 1995 to 2000*

| Prevalencija/Prevalence (Br./1.000 živorođene djece) (No/1.000 live births) | | 1995. (‰) | 1996. (‰) | 1997. (‰) | 1998. (‰) | 1999. (‰) | 2000. (‰) | Srednja vrijednost Mean value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II. | Krapinsko-zagorska | 4,8 | 12,0 | 14,6 | 19,9 | 14,3 | 10,8 | 13,0 |
| III. | Sisačko-moslavačka | 2,2 | 9,9 | 12,9 | 14,0 | 13,8 | 10,0 | 10,5 |
| IV. | Karlovačka | 13,6 | 3,9 | 7,0 | 5,1 | 5,8 | 10,0 | 7,4 |
| V. | Varaždinska | 6,4 | 5,9 | 6,7 | 7,7 | 6,2 | 5,6 | 6,4 |
| VI. | Koprivničko-križevačka | 5,9 | 7,0 | 5,2 | 4,7 | 8,4 | 0,9 | 5,4 |
| VII. | Bjelovarsko-bilogorska | 18,5 | 14,0 | 8,8 | 14,0 | 8,7 | 12,6 | 13,0 |
| VIII. | Primorsko-goranska | 3,6 | 4,6 | 2,8 | 5,2 | 6,9 | 2,1 | 4,2 |
| IX. | Ličko-senjska | 4,3 | 3,5 | 9,0 | 0,0 | 3,2 | 9,8 | 5,0 |
| X. | Virovitičko-podravska | 3,1 | 2,4 | 7,1 | 3,7 | 13,0 | 9,8 | 6,3 |
| XI. | Požeško-slavonska | 5,5 | 5,3 | 5,0 | 5,7 | 2,9 | 6,9 | 5,2 |
| XII. | Brodsko-posavska | 6,6 | 6,5 | 8,4 | 6,3 | 8,5 | 6,3 | 7,1 |
| XIII. | Zadarska | 15,3 | 13,2 | 8,9 | 11,5 | 19,6 | 17,1 | 14,1 |
| XIV. | Osječko-baranjska | 8,1 | 5,4 | 7,4 | 9,1 | 6,4 | 2,8 | 6,5 |
| XV. | Šibensko-kninska | 4,3 | 1,1 | 2,0 | 5,6 | 3,8 | 4,3 | 3,5 |
| XVI. | Vukovarsko-srijemska | 12,8 | 3,8 | 4,5 | 3,3 | 4,6 | 0,5 | 4,6 |
| XVII. | Splitsko-dalmatinska | 6,1 | 8,2 | 8,7 | 7,2 | 10,9 | 11,2 | 8,7 |
| XVIII. | Istarska | 15,8 | 9,6 | 10,3 | 13,1 | 14,7 | 15,7 | 13,2 |
| XIX. | Dubrovačko-neretvanska | 11,8 | 13,8 | 9,9 | 5,6 | 10,9 | 3,1 | 9,2 |
| XX. | Međimurska | 7,8 | 5,0 | 6,3 | 7,0 | 7,6 | 4,7 | 6,4 |
| XXI. | Zagrebačka i grad Zagreb | 6,6 | 9,3 | 8,6 | 8,4 | 8,8 | 9,0 | 8,6 |
| Sve županije/All counties | | 7,5 | 7,7 | 7,8 | 7,9 | 9,0 | 8,0 | 8,0 |

stani u podskupine na osnovi patogenetskoga razvojnog poremećaja prema Clarkovoj klasifikaciji modificiranoj prema studiji *BWIS* iz godine 1993.[1,25,33] Broj živorođene djece dobiven je iz službenog glasila Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.[34]

Obrađeni su podaci iz 16 centara pedijatrijske kardiologije u Hrvatskoj (tablica 2). Bolesnici i živorođena djeca podijeljeni su po mjestu rođenja u 21-oj hrvatskoj županiji. Županije su označene rimskim brojevima i prema službenim nazivima (tablica 3). Podaci o dojenačkoj smrtnosti, broju pobačaja te rezultatima kemijske i mikrobiološke analize pitke vode za područje čitave Hrvatske, po županijama, dobiveni su također iz službenoga glasila Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.[34]

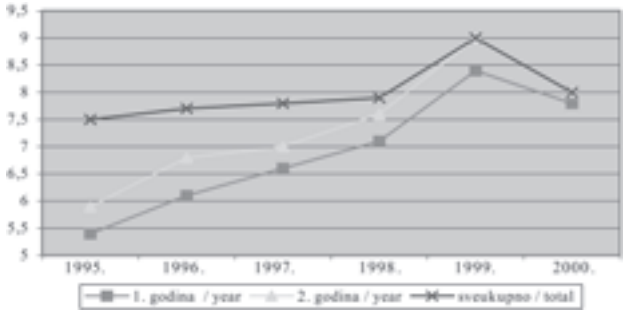
Baza podataka rađena je u programu File MakerPro 5.0, u kojem je obavljena i deskriptivna analiza dobivenih podataka. U statističkoj analizi podataka korišteni su programski sustavi SAS 8.2 i S-Plus 2000 Professional. Spolne razlike u prevalenciji pojedinih skupina srčanih grešaka utvrđene su $\chi^2$-testom. Logistička regresija korištena je za modeliranje povezanosti između prevalencije PSG-a i županija, broja pobačaja, dojenačke smrtnosti, analize pitke vode, zemljopisnog smještaja županije te vremenskog trenda u prevalenciji PSG-a.

## Rezultati

Od početka 1995. do konca 2000. godine u Hrvatskoj je rođeno 276.565 živorođene djece, od kojih je 2.204 imalo srčanu grešku, 1.126 dječaka i 1.078 djevojčica. Osnovne karakteristike bolesnika i živorođene djece prikazane su na tablici 1. Iako se natalitet znatno smanjio (1996. godine broj živorođene djece iznosio je gotovo 48 000, a 2000. godine manji je za 4.000 odnosno 8%), broj djece s PSG-om nije se smanjio, već je u blagom porastu (343 godine 1995. do 404 godine 1999).

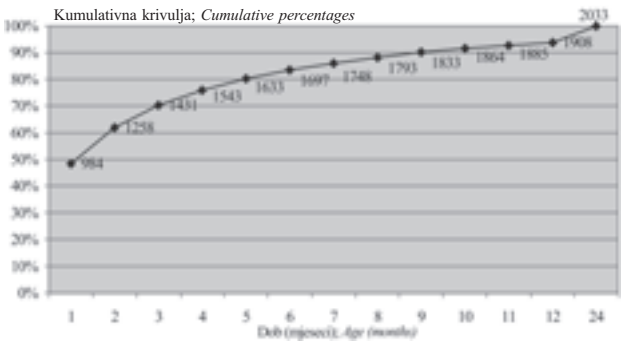
Najveći broj bolesnika (61%) pregledan je u kardiološkoj ambulanti Klinike za pedijatrijsku kardiologiju KBC-a Rebro, a zatim KB »Firule« Split (12%) te OB »Zadar« (6,6%) (tablica 2). Zbroj pregleda u svim centrima iznosi 115%, jer je dio bolesnika pregledan u više centara.

Izračunana prevalencija prirođenih srčanih grešaka za Republiku Hrvatsku tijekom šestogodišnjeg istraživanja iznosi 8,0 na 1.000 živorođene djece (2.204/276.565). Broj djece s PSG-om podijelili smo prema dobi kod postavljanja dijagnoze na one u kojih je dijagnoza postavljena do kraja prve godine života, zatim do kraja druge godine života te ukupno dijagnosticirane tijekom svih 6 godina istraživanja. Prema dobivenim rezultatima, jasno je uočljiv porast prevalencije u svim skupinama. Porast je linearan između prve dvije skupine, osim za djecu rođenu u 2000. godini, jer samo ona nisu praćena kroz dvogodišnji prozor (slika 1). Te se razlike dijelom mogu pripisati



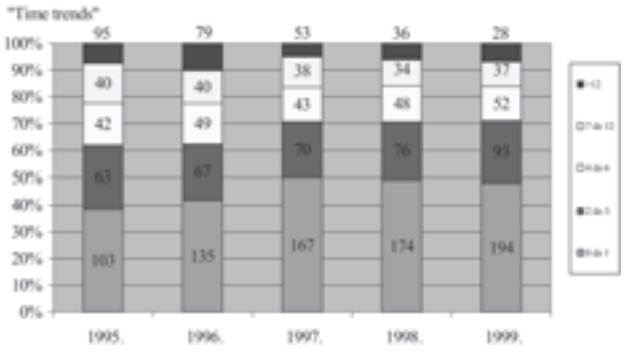

Slika 1. *Kretanje prevalencije PSG-a od 1995. do 2000. godine. Križ označuje kretanje prevalencije (broj djece s PSG-om u odnosu na broj živorođene djece u istom razdoblju) za sve dijagnosticirane greške neovisno o dobi kod koje je dijagnoza postavljena te iznosi 8‰. Trokut – prevalencija PSG-a kod dijagnoza postavljenih do kraja druge godine života (prosječna prevalencija za svih 6 godina iznosila je 7,4‰). Kvadrat – prevalencija PSG-a za dijagnoze postavljene do kraja prve godine života proporcionalno je manja u odnosu na zelenu liniju. Vidi se izrazito povećanje prevalencije tijekom razdoblja praćenja, osobito u posljednje dvije skupine*

Figure 1. *Prevalence of CHD from 1995 to 2000. The cross shows the prevalence for all diagnosed CHDs regardless of the age of the child when the disease was diagnosed. The mean prevalence in this group was 8‰. Square – prevalence of CHD in children diagnosed by the age of two years (mean prevalence was 7.4‰). Triangle – prevalence of CHD diagnosed in children by the end of the first year of life was proportionally lower than in the previous group. There is an increase in prevalence during the investigation period, especially in the last two groups*




Slika 2. *Kumulativna krivulja ukupnog broja bolesnika s PSG-om s obzirom na dob u kojoj je postavljena dijagnoza PSG-a kod nas prikazuje da je 48% dijagnoza postavljeno do kraja prvog mjeseca života, a 94% do kraja prve godine*

Figure 2. *Cumulative distribution of cases by age at diagnosis of CHD reveals that 48% of cases were diagnosed by the end of the first month of age, and 94% by 12 months of age*




Slika 3. *Distribucija dobi djeteta u času postavljanja dijagnoze prikazana je za svaku od pet godina istraživanja (1995–1999). Napredak se uočava u porastu broja dijagnoza u prvom mjesecu života*

Figure 3. *Distribution of infant age at diagnosis of CHD is shown for each of the 5 years of the study period (1995–1999). An increase occurred in diagnoses between 1 and 4 weeks of life*

boljoj dijagnostici i sveobuhvatnijoj primjeni ehokardiografije u kliničkoj praksi.

Kumulativna krivulja ukupnog broja bolesnika s PSG-om u odnosu na dob u kojoj je postavljena dijagnoza, pokazuje da se 48% dijagnoza postavi do konca prvog mjeseca života, 94% do konca prve godine života, a dvogodišnji prozor obuhvaća gotovo sve postojeće bolesnike s PSG u nas (slika 2).

Distribucija dijagnoza po dobi, za svaku od 5 godina tijekom razdoblja istraživanja, za djecu kojoj je dijagnoza postavljena u dvogodišnjem vremenskom prozoru, prikazana je na slici 3. Godina 2000. nije obuhvaćena ovom analizom jer su ta djeca praćena samo do navršene prve godine, čime vremenske krivulje zadnje godine istraživanja ne bi prikazale pravo stanje. Ovakve krivulje rade se s ciljem praćenja napredovanja dijagnostike unutar medicinske struke. Od godine 1995. do 1999. postotak dijagnoza postavljenih u prvih mjesec dana djetetova života raste s 38% godine 1995. na 48% godine 1999, dok je u svim ostalim dobnim skupinama taj postotak stalan. Drugim riječima, najveći pomak u dijagnostici ovih bolesti napravljen je upravo u najvulnerabilnijoj dobnoj skupini, onoj novorođenačkoj. Tomu u prilog govori i poboljšanje neonatalne skrbi koje se očituje i u boljem preživljenju novorođenčadi kao i smanjenju dojenačke smrtnosti u navedenom razdoblju.[35]

Broj djece s PSG-om te prevalencija svih PSG-a prema godinama rođenja djeteta, s raspodjelom po županijama, prikazana je na tablici 3. Ukupan broj srčanih grešaka tijekom spomenutog razdoblja bio je 2.204. Najveći broj pripada Zagrebačkoj županiji s gradom Zagrebom, a slijede Splitsko-dalmatinska, Zadarska, Osječko-baranjska te Brodsko-posavska i Istarska. Zabilježene su značajne razlike u prevalenciji među pojedinim županijama. Statistički značajno veću prevalenciju nalazimo u Zadarskoj (14,1/1.000), Istarskoj (13.2/1.000), Krapinsko-zagorskoj (13,0/1.000) i Sisačko-moslavačkoj (10,5/1.000), dok je niža prevalencija zabilježena u Primorsko-goranskoj (4,2/1.000), Osječko-baranjskoj (6,5/1.000), Šibensko-kninskoj (3,5/1.000), Vukovarsko-srijemskoj (4,6/1.000), Koprivničko-križevačkoj (5,4/1.000) i Međimurskoj županiji (6,4/1.000).

Logistička regresija korištena je za procjenu relativnog rizika, odnosno doprinosa pojedinih varijabla pojavi PSG-a. Interpretirana su četiri modela: 1. sadržava sljedeće varijable – godinu rođenja odnosno pojave bolesti, županiju u kojoj je dijete rođeno i mortalitet dojenčadi, 2. županije su bile podijeljene na kontinentalne i primorske, pri čemu smo u primorske županije ubrojili VIII, IX, XIII, XV, XVII, XVIII. i XIX, dok sve ostale pripadaju kontinentalnoj Hrvatskoj, 3. uz varijable iz prvog modela analizirana je povezanost spontanih i drugih pobačaja te kemijske i mikrobiološke analize pitke vode s pojavom PSG-a, od 1997. do 2000. godine jer podaci za 1995. i 1996. godinu nisu bili dostupni. Procjene vrijednosti parametara, standardne pogreške, vrijednosti $\chi^2$ i statistička značajnost za varijable prvog modela prikazani su na tablici 4. Razlika u *–2log* vjerodostojnosti između prikazanog modela i modela stalne prevalencije iznosila je $\chi^2$=141,169, s 21 stupnjem slobode, što je bilo visoko statistički značajno *(p=0,0001)*. Omjer šansa za porast prevalencije PSG-a svake sljedeće godine bio je 7%, s intervalom pouzdanosti 2,9–11,4, što bi značilo da svake godine možemo očekivati 7% veću prevalenciju u odnosu na prethodnu godinu. Taj izrazito visoki porast dijelom možemo pripisati boljoj i ranijoj dijagnostici ovih bolesti te široj uporabi ehokardiografije.

Mortalitet dojenčadi kao negativni prediktor nije se pokazao statistički značajnim (p=0,2). Isto tako, u drugom modelu ispitan je utjecaj smještaja županija kao primorske ili kontinentalne na prevalenciju PSG-a, što se također nije pokazalo statistički značajnim (p=0,54; p=0,12). Treći model testirao je povezanost spontanih i ostalih pobačaja izraženih na 1.000 živorođene djece, kao negativnih prediktora, te mogućih onečišćenja pitke vode s prevalencijom PSG-a. Ni jedan od ovih prediktora nije se pokazao statistički značajnim.

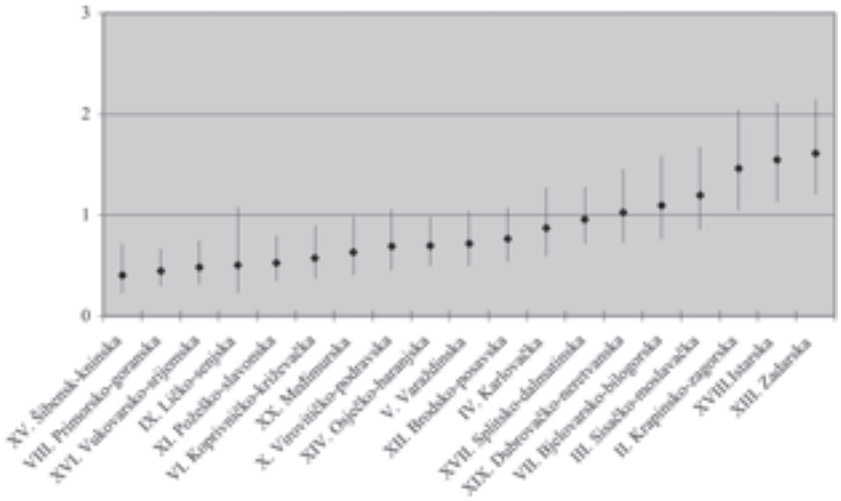
Kao referentna županija u statističkoj analizi uzeta je Zagrebačka županija s gradom Zagrebom. U odnosu na tu županiju postoje vrlo visoko statistički značajne razlike u prevalenciji PSG-a u pojedinim županijama. Slika 4. prikazuje omjer šansa i intervale pouzdanosti za pojedine županije kao prediktorne varijable za pojavu PSG-a.

Prema rezultatima logističke regresije, Istarska, Krapinsko-zagorska i Zadarska županija pokazuju visoki omjer šansa (46–61%) uz statistički značajnu razliku (p<0,01), za povećanje prevalencije PSG-a u odnosu na bazičnu kategoriju (Zagrebačka županija i Grad Zagreb). Smanjene prevalencije uz visoki omjer šansa (40–53%) izračunane su za Šibensko-kninsku, Primorsko-goransku, Vukovarsko-srijemsku i Požeško-slavonsku županiju. To znači da su među analiziranim varijablama najbolji prediktori za nastanak PSG-a upravo mjesto i godina rođenja djeteta.

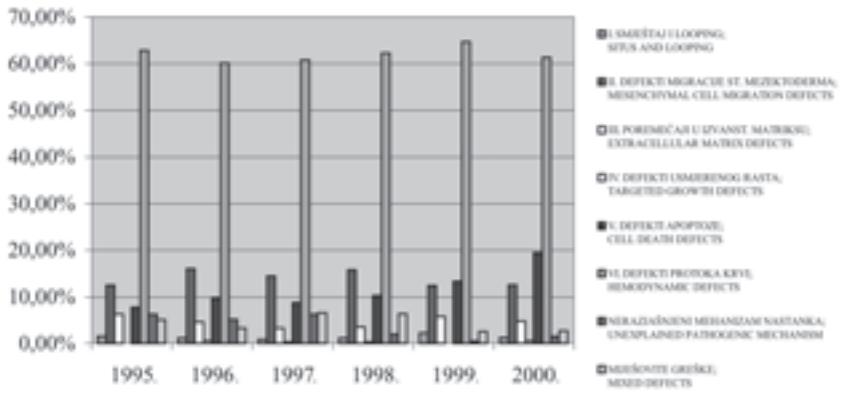
Prirođene greške srca u hrvatskoj populaciji za razdoblje 1995–2000. razvrstane su prema Clarkovoj patogenetskoj klasifikaciji u šest osnovnih podskupina, modificiranoj prema BWIS-u. Najučestalija skupina bili su defekti intrakardijalnog protoka (defekti protoka u desnom srcu, defekti protoka u lijevom srcu, septalni defekti, PDA). Osim toga, zabilježen je porast prevalencije poremećaja iz skupine koja kao patogenet-

Tablica 4. *Rezultati prvog modela logističke regresije kojom je testirana statistička značajnost godine rođenja, županije i mortaliteta dojenčadi kao prediktora pojave PSG-a. Referentni su Zagrebačka županija i grad Zagreb*
Table 4. *The results of the first model of logistic regression analysis which we used for testing of statistical significance of year of birth, county and infants mortality rates as predictors for the development of CHD. As the referral county we used the City of Zagreb with its county*

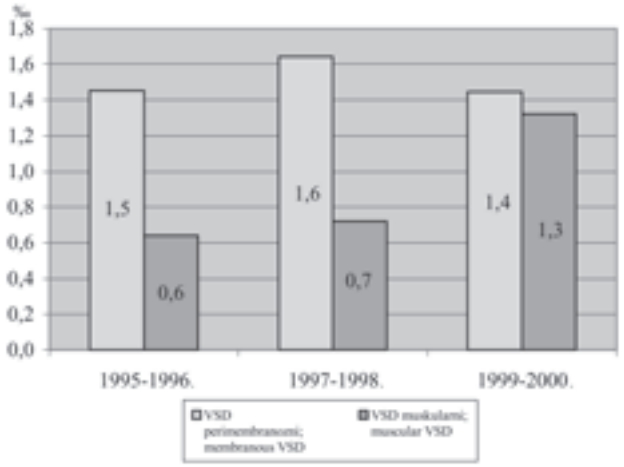
| Varijabla<br>Variable | | Procjena vrijednosti parametara<br>Parameter estimate | Standardna pogreška<br>Standard error | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Godina/Year | | 0,0682 | 0,0201 | 11,5178 | 0,0007 |
| Mortalitet dojenčadi<br>Infants mortality rate | | 0,0220 | 0,0174 | 1,6071 | 0,2049 |
| Županije/Counties | | | | | |
| II. | Krapinsko-zagorska | 0,3813 | 0,1716 | 4,9355 | 0,0263 |
| III. | Sisačko-moslavačka | 0,1782 | 0,1712 | 1,0835 | 0,2979 |
| IV. | Karlovačka | –0,1372 | 0,1933 | 0,5036 | 0,4779 |
| V. | Varaždinska | –0,3321 | 0,1870 | 3,1525 | 0,0758 |
| VI. | Koprivničko-križevačka | –0,5502 | 0,2260 | 5,9274 | 0,0149 |
| VII. | Bjelovarsko-bilogorska | 0,0921 | 0,1881 | 0,2399 | 0,6243 |
| VIII. | Primorsko-goranska | –0,8079 | 0,2030 | 15,8348 | 0,0001 |
| IX. | Ličko-senjska | –0,6852 | 0,3895 | 3,0942 | 0,0786 |
| X. | Virovitičko-podravska | –0,3703 | 0,2185 | 2,8722 | 0,0901 |
| XI. | Požeško-slavonska | –0,6381 | 0,2100 | 9,2376 | 0,0024 |
| XII. | Brodsko-posavska | –0,2698 | 0,1749 | 2,3781 | 0,1230 |
| XIII. | Zadarska | 0,4773 | 0,1471 | 10,5278 | 0,0012 |
| XIV. | Osječko-baranjska | –0,3575 | 0,1747 | 4,1873 | 0,0407 |
| XV. | Šibensko-kninska | –0,9063 | 0,2902 | 9,7567 | 0,0018 |
| XVI. | Vukovarsko-srijemska | –0,7223 | 0,2224 | 10,5515 | 0,0012 |
| XVII. | Splitsko-dalmatinska | –0,0456 | 0,1475 | 0,0954 | 0,7574 |
| XVIII. | Istarska | 0,4368 | 0,1582 | 7,6189 | 0,0058 |
| XIX. | Dubrovačko-neretvanska | 0,0268 | 0,1790 | 0,0224 | 0,8809 |
| XX. | Međimurska | –0,4578 | 0,2279 | 4,0337 | 0,0446 |




Slika 4. *Omjer šansa i 95%-tni interval pouzdanosti za županije kao pokazatelje pojave PSG-a*
Figure 4. *Conditional odds ratios and 95% confidence intervals for counties as indicators of the prevalence of CHD*




Slika 5. *Raspodjela PSG-a prema Clarkovoj patogenetskoj klasifikaciji. Razlikuje se šest etiopatogenetskih skupina. Manji dio grešaka pripada dosad nerazvrstanim greškama. Vrlo je malen broj djece s greškama koje su se razvile na osnovi više etiopatogenetskih mehanizama*
Figure 5. *Distribution of CHD according to Clark's pathogenic classification. There are six aetiopathogenic groups. Pathogenesis of some defects is still unexplained. There are only few children with defects that were developed on the basis of different aetiopathogenic mechanisms*




Slika 6. *Odnos učestalosti perimembranoznog i muskularnog VSD-a u dvogodišnjim razdobljima. Vidimo dvostruko povećanje prevalencije muskularnog VSD-a u razdoblju od 1995. do 2000. godine, dok je prevalencija perimembranoznog VSD-a praktički stalna*

Figure 6. *Relation of the prevalence of membranous and muscular ventricular septal defects over the two-years periods. A twofold increase in the prevalence of muscular VSD is seen in the period between 1995 and 2000, while the prevalence of membranous ventricular septal defect remained constant in the same period*

ski mehanizam nastanka ima poremećaj apoptoze (muskularni VSD, Ebsteinova anomalija). Udio ostalih patogenetskih skupina (defekti smještaja i stvaranja srčane petlje, poremećaji migracije stanica mezoektoderma, poremećaj izvanstaničnog matriksa i defekti usmjerenog rasta) tijekom čitavog razdoblja istraživanja bio je ujednačen (slika 5).

Clarkova klasifikacija dijeli ventrikularni septalni defekt na četiri podskupine: 1. subarterijalni (poremećaji migracije stanica mezoektoderma), 2. perimembranozni (defekti intrakardijalnog protoka), 3. muskularni (poremećaji apopotoze), 4. VSD *inlet*-tipa (poremećaji u izvanstaničnom matriksu). Porast prevalencije grešaka iz skupine poremećaja apoptoze posljedica je dvostrukog povećanja prevalencije muskularnog VSD-a (slika 6) u razdoblju od 1995. do 2000. godine (od 0,6/1.000 godine 1995. na 1,3/1.000 živorođene djece godine 2000). Taj se porast objašnjava boljim mogućnostima dijagnosticiranja malog muskularnog VSD-a (ultrazvuk). Prevalencija ostalih PSG-a tijekom perioda obuhvaćenog istraživanjem nije pokazivala slične obrasce kao u slučaju VSDm.

Tijekom razdoblja istraživanja, od pojedinačnih dijagnoza PSG-a, najzastupljeniji je bio perimembranozni VSD (19,0%), a zatim ASD tipa o*stium secundum* (14,4%), muskularni VSD (11,1%) te PS s intaktnim interventrikularnim septumom (8,5%). Značajno je da ove četiri dijagnoze čine više od 50% svih dijagnoza PSG-a u našoj populaciji. Zatim su slijedili PDA (kao izolirana greška, 6,3%), subarterijalni VSD (5,3%), AS (4,4%), TF (3,9%), AVSD (3,1%) i CA (2,9%). Nešto su rjeđe dijagnosticirani HLHS, d-TGA, PS s VSD-om, anomalije mitralne valvule, TAC, PA i DORV (0,7–2,3%), (tablica 5). Svi defekti interventrikularnog septuma, bez obzira na lokalizaciju odnosno mehanizam nastanka, zajedno čine 35,8% (788/2.204) svih srčanih grešaka, odnosno javljaju se s prevalencijom od 2,85/1.000 živorođene djece. Isto je tako učestalost PS bez obzira na povezanost s VSD-om veća i čini 10,2% svih srčanih grešaka (224/2.204; 0,8/1.000 živorođene djece).

Postoje određene razlike u pojavljivanju pojedinih srčanih grešaka među županijama. U pojedinim županijama ASD II se pojavljuje u velikom postotku u odnosu na druge greške, 24–34% (X, XIII, XVIII), dok se u drugim županijama pojavljuje puno rjeđe od prosjeka – 0–8% (V, VI, XI, XIV, XV, XX). Isto

Tablica 5. *Učestalost i prevalencija pojedinačnih dijagnoza PSG-a tijekom čitavog razdoblja istraživanja. Najučestalije greške bili su defekti interventrikularnog septuma, među kojima je najzastupljeniji bio perimembranozni VSD, a slijedili su defekti interatrijalnog septuma te pulmonalna stenoza s intaktnim interventrikularnim septumom i perzistirajući duktus Botalli. Te su greške činile 65% svih PSG-a u navedenom razdoblju, u našoj populaciji*

Table 5. *The prevalence of individual diagnoses of CHD during the investigation period. The most common were ventricular septal defects (VSD), mostly membranous VSD, followed by atrial septal defects (ASD II), pulmonary stenosis (PS), without VSD and persistent Botalli's duct. These defects were responsible for 65% of all CHD in our population in the presented period*

| PSG<br>CHD | No | Prevalencija<br>Prevalence<br>(‰) | % od ukupnog broja PSG-a<br>% of total number of CHD |
|---|---|---|---|
| VSDp | 419 | 1,52 | 19,01 |
| ASD II | 318 | 1,15 | 14,43 |
| VSDm | 245 | 0,89 | 11,12 |
| PS (int IVS) | 187 | 0,68 | 8,48 |
| PDA | 138 | 0,50 | 6,26 |
| VSD tip II | 116 | 0,42 | 5,26 |
| TF | 86 | 0,31 | 3,90 |
| AVSD | 68 | 0,25 | 3,09 |
| AS | 97 | 0,35 | 4,40 |
| CA | 64 | 0,23 | 2,90 |
| HLHS | 50 | 0,18 | 2,27 |
| d-TGAi | 40 | 0,14 | 1,81 |
| PS (VSD) | 37 | 0,13 | 1,68 |
| MVA | 29 | 0,10 | 1,32 |
| TAC | 17 | 0,06 | 0,77 |
| d-TGA (VSD; PS) | 16 | 0,06 | 0,73 |
| PA | 23 | 0,08 | 1,04 |
| DORV | 12 | 0,04 | 0,54 |
| HTS | 14 | 0,05 | 0,64 |
| ASD I | 18 | 0,07 | 0,82 |
| AI | 9 | 0,03 | 0,41 |
| TA | 9 | 0,03 | 0,41 |
| l-TGA | 5 | 0,02 | 0,23 |
| Ostalo/Other | 187 | 0,68 | 8,48 |
| Ukupno/Total | 2.204 | 7,97 | 100,00 |

Legenda/Legend:
VSDp – perimembranozni interventrikularni septalni defekt/perimembranous interventricular septal defect; ASD II – interatrijalni septalni defekt tipa ostium secundum/interatrial septal defect type Ostium secundum; VSDm – muskularni interventrikularni septalni defekt/muscular interventricular septal defect; PS (int IVS) – pulmonalna stenoza s intaktnim interventrikularnim septumom/pulmonary stenosis with intact interventricular septum; PDA – perzistirajući ductus arteriosus Botalli/persistent ductus arteriosus; VSD II – subarterijalni interventrikularni septalni defekt/subarterial interventricular septal defect; TF – tetralogija Fallot/tetralogy of Fallot; AVSD – kompletni atrioventrikularni kanal/complete atrioventricular canal; AS – aortna stenoza/aortic stenosis; CA – koarktacija aorte/coarctation of the aorta; HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome; d-TGAi – transpozicija velikih krvnih žila s intaktnim interventrikularnim septumom ili pulmonalnom stenozom/transposition of the great arteries with intact interventricular septum or pulmonary stenosis; PA – atrezija plućne arterije/pulmonary atresia; DORV – dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desnog ventrikula/double outlet right ventricle; HTS – sindrom heterotaksije/heterotaxy syndrome; ASD I – atrijalni septalni defekt tipa ostium primum/atrial septal defect type Ostium primum; AI – aortna insuficijencija/aortic insuffitiency; TA – trikuspidalna atrezija/tricuspid atresia; l-TGA – kongenitalno korigirana transpozicija velikih krvnih žila/congenitally corrected transposition of the great arteries

se tako perimembranozni VSD, u II. V. VII. i VIII. županiji pojavljuje s učestalošću većom od 30%, dok je u VI. i VII. županiji učestalost manja od 10% slučajeva. Muskularni VSD je zabilježen u 26% slučajeva u II. županiji te u 19% slučajeva u III, no u VIII. i X. županiji samo u 1% slučajeva. Tetralogija Fallot je u IV. županiji zabilježena u 9% slučajeva, a aortna stenoza u V. i XI. županiji u 13% odnosno 10% slučajeva. Isto

se tako d-TGA u XII. županiji pojavljuje tri puta češće nego u prosjeku, PS s pridruženim VSD-om u VIII. se županiji pojavljuje gotovo 5 puta češće, a anomalije mitralne valvule vrlo su česte u VII. i XII. županiji. Insuficijencija aortne valvule zabilježena je samo u VII. županiji, 7 od ukupno 9 slučaja, a u preostala 2 slučaja pojavila se u XVII. županiji. Međimurska (XX) županija u pojavi gotovo svih češćih srčanih grešaka odstupa od prosjeka.

## Rasprava

Procjena postnatalne prevalencije prirođenih srčanih grešaka važna je iz nekoliko razloga; indikator je potrebe za razvojem dijagnostičkih i terapijskih postupaka u jednoj sredini, prikazuje ekonomsko i socijalno opterećenje koje ove bolesti nose, a ako postoje razlike u vremenu i mjestu njihove pojave, može ponuditi važne smjernice za razumijevanje uzroka nastanka. Za točnu procjenu prevalencije PSG-a mora postojati efikasan medicinski sustav gdje se poštuje princip segmentalne analize srca i etiopatogenetska podioba. Stoga je uz ostale neinvazivne metode važna precizna ehokardiografska dijagnostika i slobodan pristup cjelokupnom pučanstvu. Činjenica da se epidemiološkoj studiji prilazi s ovim pretpostavkama govori u prilog dobroj razvijenosti pedijatrijske kardiologije u Hrvatskoj i obećava da su rezultati studije egzaktniji nego kad one ne bi bile ispunjene. No, čak i uz adekvatnu organizaciju medicinske službe, prevalencija PSG-a jako varira.[1,5] Razlog je tomu što se prema načinu prezentacije neke PSG lakše prepoznaju i dijagnosticiraju od drugih. Djeca koja imaju greške s izraženim simptomima (npr. TF ili veliki VSD) u svim studijama imaju jednaku ili sličnu učestalost. S druge strane, djeca s minimalnom pulmonalnom stenozom, bikuspidalnom aortnom valvulom ili malim defektom interatrijalnog septuma većinom su asimptomatska ili s neznatnim kliničkim simptomima pa se ne prepoznaju u optimalnom vremenskom prozoru (do navršene druge godine života). Bez obzira na nedostatak kliničkih simptoma, neuključivanje u epidemiološka istraživanja podcjenjuje utjecaj mogućih teratogenih ili genskih čimbenika koji sudjeluju u njihovu nastanku.[5] Daljnji je razlog u neusklađenim kriterijima glede duktusa Botalli (uvrstiti ga ili ne kod prematurusa) ili kako razvrstati mali L-D shunt na razini PFO do prve godine života. Mi u svom radu nismo ubrajali duktus kod prematurusa ako nije nastavio perzistirati i poslije trećeg mjeseca života, kao ni mali L-D shunt na razini PFO ako je nestao do navršene prve godine života.

Najbolje studije učinjene u ovom području obuhvaćaju velik broj djece registrirane multicentričnom suradnjom perinatalnih timova,[5,7] studijom registara PSG[36] ili uključivanjem regionalnih institucija u koje se upućuju sva djeca sa suspektnim PSG-om.[1,5–10,35,37–41] Prolaps mitralne valvule i kongenitalna bikuspidna aortna valvula većinom nisu uključeni u studije, dijelom stoga što prije ehokardiografija nije bila u općoj uporabi, a dijelom zato što najveći dio dječje dobi te anomalije mogu biti asimptomatske. Ova stanja nisu uključena ni u našu studiju. Naravno da to smanjuje učestalost PSG-a s obzirom na to da se bikuspidalna aortna valvula pojavljuje u bar 2% populacije,[41] a može dovesti do infektivnog endokarditisa i teškog oštećenja valvule u djece te inkompetencije ili kalcificirajuće aortne stenoze u odraslih. Gotovo četiri petine djece (77%) rođene s PSG-om preživi djetinjstvo.[42] Većinom su u dobroj formi i ne trebaju lijekove, a neka trebaju stalno specijalističko praćenje, liječenje i njegu. Prevalencija srčanih grešaka u odrasloj dobi sada doseže 5 na 1.000 odraslih, s tendencijom daljnjeg povećanja zbog poboljšanja liječenja.

U jednoj od najranijih publikacija o epidemiologiji PSG-a, prevalencija je iznosila je 8,14 na 1.000 živorođene djece (‰), u populaciji od 56.109 živorođene djece.[7] Hoffman i suradnici,[5] 1987. godine, objavili su pregledni članak o devet studija u kojima je prevalencija varirala od 5,51‰ do 8,56‰. Pregled novijih istraživanja o epidemiologiji PSG-a objavili su 2000. Šámanek i suradnici. U njima je prevalencija PSG-a iznosila između 4,23‰ i 12,23‰.[42] U Europi se prevalencija PSG-a prati od 1979. godine preko EUROCAT studije (*European Registry of Congenital Anomalies and Twins*), koja se temelji na 21 regionalnom registru u 11 europskih država, prateći ukupno 240.000 rođenja na godinu.[43] Izračunana prevalencija tijekom 1986. i 1987. godine iznosila je 6,1 na 1.000 živorođene djece. Studija je dizajnirana u suglasju s istraživačima *Baltimore-Washington Infant Study* (BWIS)[1] čime je omogućena usporedba rezultata.

U našoj populaciji prevalencija PSG-a računana je kroz razdoblje od 6 godina: od 1995. do 2000. godine. U dijagramu dijagnostičkog toka rabili smo u svih bolesnika rutinsku neinvazivnu dijagnostiku (anamneza, kardiološki status, EKG, rendgenski nalaz) i ehokardiografiju, dijelom su dijagnoze reevaluirane i kateterizacijom srca s angiokardigrafijom, odnosno operacijom srca. Izračunana prevalencija za našu populaciju iznosi 8,0 na 1.000 živorođene djece, što je u skladu s većinom velikih studija (Malta 1990–1994. 8,8‰, Norveška 1982–1988. 9,02‰, Belgija 1986–1987. 7,48‰, Austrija 1979–1983. 8,14‰, švedske studije 1951–1960. i 1981. 7,7–9,0‰).[5] Niža prevalencija zabilježena je u EUROCAT studiji (6,05‰), češkoj studiji (6,16‰), talijanskoj studiji (4,6‰) i BWIS (4,8‰).[40,43,44] U razdoblju od 1995. do 1999. u našoj je populaciji zabilježen porast prevalencije PSG-a. Zbog egzaktnijeg vremenskog praćenja, odnosno mogućnosti usporedbe prevalencije PSG-a tijekom istraživanja, kao referentna vrijednost u statističku je analizu uvršten dvogodišnji prozor, tj. bolesnici u kojih je dijagnoza postavljena do navršene druge godine života. Razumljivo, to su svi bolesnici rođeni od 1995. do 1999. godine, a ne i bolesnici rođeni 2000. godine s obzirom na to da su do završetka sudije navršili tek godinu dana. Porast prevalencije PSG-a koji je zabilježen uključivanjem svih bolesnika postaje još izrazitiji. U ovako razvrstanih bolesnika, godine 1995. prevalencija PSG-a iznosila je 5,9‰, da bi do 1999. godine porasla na 9,0‰, s prosječnom ukupnom prevalencijom tijekom svih godina od 7,4‰. S obzirom na to da je ova studija rađena na najsvježijim podacima te da obuhvaća dugo razdoblje (6 godina), kao i da su prevalencije zabilježene 1995. i 1996. godine u skladu s izvješćima studija koje navode i manje prevalencije,[1,40,43,44] može se pretpostaviti da su te razlike odraz poboljšane dijagnostike i perinatalne skrbi tijekom posljednjih godina. U prilog toj tezi govori smanjenje dojenačke smrtnosti te spontanih i arteficijalnih pobačaja u posljednjem desetljeću.[34]

Primjenom logističke regresije u procjeni prediktivnih vrijednosti pojedinih varijabla na prevalenciju PSG-a, godina rođenja djeteta je jedan od najjačih pokazatelja. Nađeno je statistički značajno povećanje incidencije PSG-a s visokim omjerom šansa od 7% za svaku sljedeću godinu, s uskim intervalom pouzdanosti,[1,3,8–10] što znači da svake godine prevalencija PSG-a raste za oko 7%. Na isti smo način analizirali utjecaj mortaliteta dojenčadi te spontanih i drugih pobačaja na porast prevalencije PSG-a. Iako je došlo do smanjenja dojenačkog mortaliteta s 8,9‰ 1995. godine na 7,4‰ godine 2000, ono nije utjecalo na porast prevalencije PSG u navedenom razdoblju. Slično je i s brojem, odnosno udjelom spontanih i ostalih pobačaja na 1.000 živorođene djece. Od 1997. godine (od kada imamo podatke za sve županije RH) do kraja istraživanja, smanjen je ukupan broj pobačaja (s 33,7% od ukupnog broja živorođene djece koliko je to bilo 1997. godine, na 31,3% 2000. godine). Također je smanjen i broj spontanih pobačaja sa 6,9% na 5,9% od ukupnog broja živorođene djece, od 1997. do 2000. godine, što znači da je poboljšana perinatalna medicinska skrb. Ni to smanjenje nije statistički značajno utjecalo na povećanje

prevalencije PSG-a. U našoj je populaciji tijekom razdoblja istraživanja zabilježen i značajan pad nataliteta (8%), a poboljšanje perinatalne i neonatalne skrbi dodatno upozorava na važnost pada nataliteta, koji bi bez poboljšanja i napretka suradnih medicinskih struka na tom području vjerojatno bio veći. Zato godišnji porast prevalencije od 7% valja pripisati većim dijelom poboljšanju dijagnostike ovih bolesti. Ostaje nerazjašnjeno je li došlo i do stvarnog porasta prevalencije, kao i koji su čimbenici na to utjecali.

Porast prevalencije PSG-a zamijećen je i u BWIS studiji,[1] a objašnjava se porastom broja izoliranih grešaka, ponajprije VSD-a. U češkoj studiji Šámaneka i suradnika,[40] naprotiv, prevalencija je praktički stalna od 1980. do 1986. godine, a potom slijedi pad 1989. godine, vjerojatno zbog napretka fetalne dijagnostike i mogućnosti prekida trudnoće. Naime, od 561 malformacije i deformacije koje su dijagnosticirane tijekom intrauterinog života, 61,5% roditelja izabralo je opciju prekida trudnoće, dok je u 216 trudnoća koje su nastavljene 15,3% fetusa spontano umrlo tijekom gestacije, a visoka je smrtnost (45,9%) zabilježena i u rođene djece.[42] I druge su studije zabilježile porast prevalencije srčanih grešaka tijekom godina, najčešće u svezi s VSD-om i PDA,[5] zbog bolje dijagnostike, ali i boljeg preživljenja nedonošene djece s otvorenim Botallijevim duktusom.

Sve multicentrične studije suočene su s problemom regionalnih razlika u prevalenciji PSG-a. Razlika između najniže i najviše prevalencije među zemljopisno bliskim regijama iznosi od 1,3 do 1,6 puta.[43] U EUROCAT studiji, koja je proširena na čitavu Europu, taj je omjer iznosio 2,30. Među devet centara koji su sudjelovali u istraživanju, tri su imala nižu prevalenciju, četiri višu, a dva jednaku. Najmanja je zabilježena u Dublinu (3,8‰), a najveća u Puli (9,8‰). Osnovna komponenta tih varijacija jest razlika u prevalenciji VSD-a.[43] Slično su u svojoj studiji u Češkoj Republici Šámanek i suradnici izračunali prevalenciju od 6,16 na 1.000 živorođene djece, uz značajne regionalne razlike. Najveća je nađena u Pragu (9,58‰), a najniža u zapadnoj, istočnoj i južnoj Češkoj (5,1‰ do 5,66‰), što je razjašnjeno mogućom etiološkom heterogenošću različitih tipova malformacija i deformacija.[42] Grech i suradnici uočili su regionalne razlike na Malti.[44] Cjelokupna je prevalencija iznosila 8,8‰, u industrijaliziranoj jugoistočnoj regiji 10,1‰, a u više ruralnoj sjeverozapadnoj regiji 7,4‰. Tu statistički značajnu razliku pripisali su okolišnim čimbenicima. Osnovna komponenta tih varijacija bila je opet u prevalenciji VSD-a. U talijanskoj epidemiološkoj studiji, koja je prospektivno rađena tijekom 1992. i 1993. godine, prosječna prevalencija PSG-a iznosila je 4,6‰, s najmanjom prevalencijom od 3,2‰ u južnoj Italiji, a najvećom od 6‰ u sjevernoj Italiji.[39] Podjelom po centrima zabilježena je još veća razlika, 1,8‰ u jednom centru južne Italije, do 8‰ u tri centra sjeverne Italije, s koeficijentom između najniže i najviše prevalencije od 4,5.[39] Te su razlike objašnjene različitom udaljenošću centara pedijatrijske kardiologije od rodilišta i različitim brojem privatnih institucija bez dovoljne kontrole referiranja. Statistički značajna razlika u prevalenciji PSG-a između pojedinih županija zamijećena je i u Hrvatskoj, s omjerom 3,1 između najniže i naviše izračunane prevalencije. Najniža prevalencija je 4,2‰ u Primorsko-goranskoj, a najviša 14,1‰ u Zadarskoj županiji. U 10 županija zabilježena je niža prevalencija (4,2‰–7,1‰), u 6 županija viša prevalencija (9,2‰–13,2‰), dok su tri županije imale prevalenciju sličnu ukupnoj (7,4‰–8,7‰). Valja spomenuti da nije uočena statistički značajna razlika u prevalenciji PSG-a među kontinentalnim i primorskim županijama. Iako je rađena logistička regresijska analiza, u koju su uvršteni podaci o broju spontanih i ostalih pobačaja prema županijama, zatim dojenački mortalitet te mikrobiološka i kemijska analiza pitke vode, svi oni nisu imali nikakvu prediktivnu vrijednost na razlike u prevalenciji PSG-a koje su nađene u županijama RH. Nije dakle moguće zaključiti jesu li te razlike posljedica različitih dijagnostičkih mogućnosti ili nekih stvarnih uzroka.

U svim većim studijama od pojedinačnih dijagnoza PSG-a najučestaliji je bio VSD (17,6 do čak 66,7%), bez obzira na podjelu prema mehanizmu nastanka. Neke su studije zatim zabilježile PDA, kao drugu najčešću grešku (6,5 do 27,2%), dok je u drugih na tom mjestu ASD II (6–31,9%). Pulmonalna stenoza je isto tako vrlo česta srčana greška prema većini većih studija (6,8–13%).[2,6–11,119–124] U BWIS studiji,[2] kao i u ostalima, najučestalija dijagnoza bio je VSD (32,1% svih PSG-a), odnosno s prevalencijom od 15,5/10.000 živorođene djece (‰), a slijedili su pulmonalna stenoza (9,0%, odnosno 4,3‰), ASD II (7,7%, odnosno 3,7‰) i AVSD (7,4%, odnosno 3,6‰). Te četiri dijagnoze činile su više od polovine svih dijagnoza PSG.[10] U našoj populaciji, samo VSD je odgovoran za 41% (prevalencija od 28‰) svih dijagnoza, a slijede ASD II; (14,4%, odnosno 11,5‰) te PS (10,2%, tj. 8,1‰). Tetralogija Fallot i AVSD kod nas čine 3,9% odnosno 3,1% svih dijagnoza, što znači da se pojavljuju s prevalencijom od 2,5–3/10.000 živorođene djece, a to je u skladu s podacima iz drugih velikih studija.[1,42,43] Osnovna je komponenta varijacija među studijama upravo razlika u prevalenciji VSD-a. Šámanek i suradnici su u svojoj studiji ehokardiografski dokumentirali spontano zatvaranje 576 od 2.092 VSD-a, što je iznosilo 27,5% odnosno ¼ svih slučajeva.[40]

Povećanu prevalenciju ventrikularnoga septalnog defekta u svojim istraživanjima najprije je objavio Carlgren.[35,37] On je to objasnio vlastitom pogreškom o neuključivanju malih defekata koji su se spontano zatvorili u prvom desetljeću istraživanja. No, *Birth Defect Monitoring Program* CDC-a (*Center for Disease Control*) poslije je objavio povećanje prevalencije VSD-a u cijelom svijetu.[45–47] Autori su i taj porast objasnili boljom dijagnostikom. Iscrpno istraživanje podataka iz Atlante[45,48] potvrdilo je povećanje prevalencije tih defekata, ali je tek u studiji Layde i suradnika[48] primijećeno da je postotak spontanih zatvaranja defekata tijekom razdoblja od godinu dana ostao isti kao i od 1970. do 1972, tako i od 1975. do 1976, na temelju čega je zaključeno da postoji stvarno povećanje prevalencije tih defekata. Ipak, čak šest novijih istraživanja dokazalo je da je povećanje prevalencije VSD-a samo odgovor na bolju dijagnostiku i ranije dijagnosticiranje malih muskularnih VSD-a koji se do prve godine života često spontano zatvore.[49–54] U EUROCAT-u su, istražujući razlike, odnosno povećanje prevalencije VSD-a, efekte podijelili prema veličini. Udio velikih defekata u cjelokupnom broju VSD-a bio je 1–16%, srednje velikih 25–45%, a malih defekata 30–77%. Time su dokazali da centri s višom prevalencijom PSG-a imaju i višu prevalenciju VSD-a s vrlo visokim udjelom malih VSD-a (70–80% Strasbourg, Berlin i Emilia Romagna).[43] Podaci koje smo prikupili u ovoj studiji također pokazuju tendenciju porasta prevalencije muskularnih ventrikularnih septalnih defekata, uz blagi porast prevalencije membranoznoga septalnog defekta, što se također može objasniti boljom dijagnostikom i uporabom doplerske ehokardiografije u boji pri dijagnosticiranju malih muskularnih VSD-a. Iako je u drugim velikim studijama (BWIS) zabilježen porast prevalencije i drugih srčanih grešaka, u našoj studiji osim porasta prevalencije muskularnog VSD-a zamijećena je razmjerno ujednačena pojava ostalih srčanih grešaka.

Povećana prevalencija ASD tipa II u našoj retrospektivnoj studiji može dijelom biti posljedica neusklađenih kriterija, usprkos tomu što smo ih za ovu dijagnozu posebno istaknuli. Zbog sličnih problema i u drugim studijama, nametnula se potreba za sustavom unificiranog kodiranja srčanih bolesti u djece, koji bi prospektivno mogao dati još egzaktnije pokaza-

telje. Na taj način i etiopatogenetska podioba po Clarku biva više prihvaćena jer je tako moguće pratiti sve poznate čimbenike koji utječu na mortalitet i morbiditet pojedinih skupina bolesnika s istom srčanom greškom.[33] Između 1996. i 2000. godine Udruga europskih pedijatrijskih kardiologa *(Association for European Paediatric Cardiology – AEPC)* iznjedrila je jedinstven sustav kodiranja u pedijatrijskoj kardiologiji *(European paediatric cardiac code)* – EPC code – koji je u osnovi hijerarhijski sustav kodiranja i klasifikacije dijagnoza i liječenja srčanih bolesti u djece. Cjelovita lista kodova sastoji se od 3.876 pojedinačnih pojmova koji se međusobno isključuju i ograničavaju, te 564 kvalificirajuća pojma (»kvalifikatora«) koji daju dodatnu informaciju o pojmu opisujući anatomske detalje, težinu oštećenja, veličinu vodiča ili materijal koji je uporabljen pri operaciji PSG-a.[55] Ovaj način kodiranja već je u uporabi u nekim europskim zemljama, a nastoji se etablirati i u našim uvjetima kako bi se u budućim prospektivnim studijama mogle izbjeći pogreške iz ove studije. Problem u nomenklaturi odnosno razlikovanju ASD tipa o*stium secundum* od otvorenog foramena ovale navode i drugi istraživači.[56,57] Naime, većina se tih defekata sama zatvori tijekom dojenačke dobi, dok s druge strane neki i dalje perzistiraju. Opisani su i hemodinamski značajni defekti koji su se napokon spontano zatvorili.[56]

Od Clarkovih patogenetskih skupina najučestaliji su defekti nastali poremećajem intrakardijalnog protoka krvi, dakle srčane malformacije; perimembranozni VSD, ASD tipa *ostium secundum*, perzistentni Botallijev duktus te opstrukcijske lezije izlaznog trakta lijeve i desne klijetke (pulmonalna i aortna stenoza, koarktacija aorte i sindrom hipoplastičnoga lijevog srca). Konotrunkalne anomalije, dakle malformacije, zauzimaju drugo mjesto i čine 14% od ukupnih anomalija u našoj populaciji, s jednakom distribucijom među spolovima, kao što su npr. tetralogija Fallot, zajednički arterijski trunkus, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desnog ventrikula i transpozicija velikih krvnih žila. Gotovo uvijek zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć te nerijetko invazivni postupak ili kardiokirurško intervenciju. Nastanak im je objašnjen poremećajem migracije stanica neuralnoga grebena utjecajem genskih ili teratogenih noksa. Mogu se razviti zbog smanjenja unosa folne kiseline, koja se ujedno smatra i odgovornom za nastanak i razvoj 60% rascjepa neuralne cijevi. U CBDSS (*California Birth Defects Surveillance System*), djeca majki koje su uzimale 0,4 mg folne kiseline u perikoncepcijskom periodu imala su 40% manju prevalenciju konotrunkalnih srčanih grešaka.[25] Na osnovi tih saznanja, preventivnom provedbom javnozdravstvenih mjera u cjelokupnoj populaciji, a poglavito rizičnoj, u perikoncepcijskom periodu, moglo bi se očekivati smanjenje učestalosti ovih teških srčanih grešaka. Poremećaj apoptoze odgovoran je za nastanak 11% grešaka u našoj populaciji. U 98% tih grešaka riječ je o muskularnom septalnom defektu, a čija prevalencija pri rođenju, kako je ranije navedeno, pokazuje porast tijekom razdoblja istraživanja.

Četvrta su skupina srčanih grešaka po učestalosti u našoj populaciji poremećaji izvanstaničnog matriksa, ponajprije endokardijalnih jastučića. Te se greške susreću u 4,6% svih srčanih grešaka i njihova je pojava uglavnom vezana uz kromosomske aberacije. Najveći broj (oko 75%) bolesnika iz ove skupine upravo su bolesnici s Downovim sindromom. Kako je prevalencija Downova sindroma praktički stalna u svim populacijama, tako je i prevalencija ovih grešaka stalna u većini literaturnih podataka (Hoffman, Bosi 5,3%, EUROCAT 5%, Šamanek 4,0%, Malta 4,0%)[6,123,126–128] dok u BWIS studiji čine 7,9% svih srčanih grešaka s udjelom bolesnika s Downovim sindromom od 65%. Značajno je da tijekom trajanja studije dolazi do smanjenja udjela bolesnika s Downovim sindromom u ukupnom broju ovih grešaka sa 74% u prve dvije godine trajanja studije na 57% u posljednje dvije godine.[1] U našoj populaciji nije zabilježeno smanjenje udjela bolesnika s Downovim sindromom u ukupnom broju bolesnika s PSG-om. Vrlo su rijetko zabilježene greške iz skupine poremećaja stvaranja i smještaja srčane petlje (1,3%), kao i defekti usmjerenog rasta (0,3%) u koje ponajprije spadaju anomalije utoka plućnih vena u lijevi atrij. U BWIS studiji greške iz ovih skupina zabilježene su nešto češće; 5,7% grešaka pripadalo je skupini poremećaja smještaja i stvaranja srčane petlje, dok su se anomalije utoka plućnih vena pojavile u 1,4% svih grešaka. Učestalost pojave grešaka iz ostalih skupina po Clarku ne razlikuje se značajno od onih koje su zabilježene u ovoj studiji.[1]

Ni prevalencija prirođenih srčanih grešaka ni dijagnostičke mogućnosti u našoj se populaciji ne razlikuju znatno od one prikazane u svjetskoj literaturi. No, i dalje nam ostaje nerazjašnjena povećana prevalencija prirođenih srčanih grešaka u pojedinim županijama, što pokazuje potrebu za daljnjim istraživanjem razvojnog mehanizma i etiologije te raznolike skupine bolesti. Kako ova studija nije dizajnirana kao *case-control* studija, njezina je snaga u raspoznavanju rizičnih čimbenika ograničena, tako da zaključci i povezanosti koje su navedene mogu samo pridonijeti oblikovanju hipoteze za daljnje istraživanje. Epidemiološke su studije prirođenih srčanih grešaka nužne zbog velikog emocionalnog i ekonomskog opterećenja koje te bolesti uzrokuju društvu i pojedincu. Kao i na drugim poljima potrebno ih je pozorno isplanirati i standardizirati da bi se omogućila njihova integracija unutar postojećih podataka.

## LITERATURA


1. *Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA, ur.* Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1995.
2. *Strauss AW, Johnson MC.* The genetic basis of paediatric cardiovascular disease. Semin Perinatol 1996;20:564–76.
3. *Guyer B, Strobino DM, Ventura SJ.* Annual summary of vital statistics. Pediatrics 1996;98:1007–19.
4. *Moller JH, Allen HD, Clark EB.* Report of the task force on children and youth. Circulation 1992;88:2479–86.
5. *Hoffman JIE, Christianson R.* Congenital heart disease in a cohort of 19 502 births with long-term follow up. Am J Cardiol 1978;42:641–7.
6. *Bound JP, Logan WFWE.* Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1947–1971. Br Heart J 1977;39:445–50.
7. *Mitchel SC, Korons SB, Berendes HW.* Congenital heart disease in 56 109 births. Incidence and natural history. Circulation 1971;43:323–32.
8. *Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F i sur.* Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota, 1950–1969. Mayo Clin Proc 1971;46:794–9.
9. *Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL.* Congenital heart disease among 160 480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969. Implications for surgical treatment. Br Heart J 1981;46:55–62.
10. *Laursen HB.* Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. Acta Pediatr Scan 1980;69:619–24.
11. *Bower C, Ramsay JM.* Congenital heart disease: a 10 year cohort. J Paediatr Child Health 1994;30:414–8.
12. *Poland BJ, Lowry RB.* The use of spontaneous abortions and stillbirths in genetic counseling. Am J Obstetr Gyn 1974;118:322–6.
13. *Ferencz C, Correa-Villaseñor A.* Overview: The epidemiologic approach to the study of congenital cardiovascular malformations. U: Clark EB, Markwald RR, Takao A (ur). Developmental mechanisms of heart disease. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1995, str. 629–39.
14. *Storch TG, Mannick EE.* Epidemiology of congenital heart disease in Lousiana: an association between race and sex and the prevalence of specific cardiac malformations. Teratology 1992;46:271–6.
15. *Grossfeld PD, Chien KR.* Molecular genetics of congenital heart disease. U: Clark EB, Nakazawa M, Takao A (ur): Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: twenty years of progress in genetics and developmental biology. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 2000, str. 43–66.
16. *Whitemore R, Hobbins J, Allen EJ.* Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. Am J Cardiol 1982;50:641–51.
17. *Ferencz C, Boughman JA, Neill CA.* Congenital cardiovascular malformations: Questions on inheritance. J Am Coll Cardiol 1989;14:756–63.

18. *Correa-Villaseñor A, McCarter R, Downing J.* White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. Am J Epidemiol 1991;134:393–402.
19. *Chien KR.* Molecular advances in cardiovascular biology. Science 1993; 260:916–7.
20. *Anderson PAW.* Cardiovascular molecular genetics. Curr Opin Cardiol 1994;9:78–90.
21. *Bouvagnet P, Sauer U, Debrus S.* Deciphering the molecular genetics of congenital heart disease. Herz 1994;19:119–25.
22. *Payne RM, Johnson MC, Grant JW.* Toward a molecular understanding of congenital heart disease. Circulation 1995;91:494–504.
23. *Johnson MC, Payne RM, Grant JW.* The genetic basis of pediatric heart diseases. Ann Med 1995;27:289–300.
24. *Olson EN, Srivastava D.* Molecular pathways controlling heart development. Science 1996;272:671–6.
25. *Clark EB.* Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformationes revisited. Semin Perinatol 1996;20:465–72.
26. *Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Loffredo C i sur.* Paternal exposures and cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study Group. J Expo Anal Environ Epidemiol 1993;3Suppl1:173–85.
27. *Ando M, Takao A, Mori K.* Genetic and enviromental factors in congenital heart disease. U: Inouye E, Nishimura H, ur. Gene-enviromental interaction in common diseases. Baltimore: University Park Press; 1977, str. 71–88.
28. *Lenke RR, Levy HL.* Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcame of untreated and treated pregnancies. New Engl J Med 1980;303:1202–8.
29. *Watkins PJ.* Congenital malformations and blood glucose control in diabetic pregnancy. Br Med J 1982;284:1357–8.
30. *Lacro RV.* Dysmorphology. U: Fyler DC, ur. Nadas' pediatric cardiology. Philadelphia: Hanhey & Belfus; 1992, str. 37–57.
31. *Schoetzau A, Sauer U, van Santen F.* Klassifierung angeborener kardiovaskulärer Fehlbindungen nach pathogenetischen Mechanismen. U: Schmacher G, Sauer U, ur. Pathogenese, Epidemiologie und Genetik. Stuttgart: Wissenschaftliche Vertagsgesellschaft mbH; 1999, str. 67–74.
32. *Clark EB.* Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects. U: Pierpont ME, Moller J, ur. The genetics of cardiovascular disease. Martinus-Nijoff, Boston, 1986, str. 3–11.
33. *Malčić I, ur.* Pedijatrijska kardiologija – odabrana poglavlja. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
34. *Carlgreen LE, Ericson A, Källén B.* Monitoring of congenital cardiac defects. Pediatr Cardiol 1987;8:247–56.
35. *Carlgren LE.* The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg. Proc Assoc Eur Cadiol 1969;5:2–8.
36. *Carlgren LE.* The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941–1950. Br Heart J 1959;21:40–50.
37. *Mészáros M, Nagy A, Kraszna G.* Birth prevalence of congenital cardiovascular malformations in Hungary. Acta Paediatr Acad Sci Hung 1980; 21:221–5.
38. *Czeizel A, Kamarás J, Balogh Ö.* Incidence of congenital heart defects in Budapest. Acta Paediatr Hung 1972;13:191–202.
39. *Bosi G, Scorrano M, Tosato G.* The Italian multicentric study on epidemiology of congenital heart disease: first step in the analysis. Cardiol Young 1999;9:291–9.
40. *Šámanek M, Slavík Z, Zborilová B.* Prospective study on incidence, treatment and outcome of heart diseases in 91 823 liveborn children. Pediatr Cardiol 1989;10:205–11.
41. *Roberts WC.* The congenitally bicuspid aortic valce: a study of 85 autopsy cases. Am J Cardiol 1970;26:72–83.
42. *Šámanek M.* Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. Cardiol Young 2000;10:179–85.
43. *Pexieder T, Bloch D,* EUROCAT working party on congenital heart disease. EUROCAT subproject on epidemiology of congenital heart disease: first analysis of the completed study. U: Clark EB, Markwald RR, Takao A, ed. Developmental mechanisms of heart disease. New York: Futura Publishing Company, Mount Kisco; 1995, str. 655–68.
44. *Grech V, Agius-Muscat H, Savona-Ventura C.* Regional differences in birth prevalence of congenital heart disease in Malta. Cardiol Young 1999;9:150–4.
45. *Edmond LD, James LM.* Temporal trends in the incidence of malformations in the United States, selected years, 1970–71, 1982–83. MMWR 1985;34(Suppl):1–3.
46. *Pinkley K, Stoefz PA.* Current trends: ventricular septal defect. MMWR 1981;30:609–10.
47. *Layde PM, Dooley K, Erickson JD.* Is there an epidemic of ventricular septal defects in the U.S.A.? Lancet 1980;1:407–8.
48. *Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M.* Trends in congenital heart disease in Dallas counthy births 1971–1984. Circulation 1990;81:137–42.
49. *Colloridi V, Ventriglia F, Bastianon V.* Natural history of ventricular septal defects by serial color-flow Doppler echocardiographic studies. Cardiol Young 1993;3(Suppl I):140.
50. *Cook D, Izukawa T, Rowe RD.* An epidemic of ventricular septal defects? Lancet 1980;1:1297.
51. *Hiraishi S, Agata Y, Nowatari M.* Incidence and natural course of trabecular ventricular septal defects:two-dimensional echocardiography and color Doppler flow imaging study. J Pediatr 1992;120:409–15.
52. *Martin GR, Perry LW, Ferencz C.* Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improoved diagnosis. Pediatrics 1989;83:200–3.
53. *Spooner EW, Hook EB, Farina MA.* Evaluation of a temporal increase in ventricular septal defects: estimated prevalence and severity in northeastern New York, 1970–1983. Teratology 1988;37:21–8.
54. *Riggs T, Sharp SE, Batton D i sur.* Spontaneous closure of atrial septal defects in premature vs full-term neonates. Pediatr Cardiol 2000;21:129–34.
55. *Franklin RCG, Anderson RH, Daniels O i sur.* The European Paediatric Cardiology Code. Cardiol Young 1999;9:633–57.
56. *Fukazawa M, Fukushige J, Ueda K.* Atrial septal defects in neonates with reference to spontaneous closure. Am Heart J 1988;116:123–7.
57. *Richards MR, Merrit KK, Samuels MH i sur.* Congenital malformations of the cardiovascular system in a series of 6.053 infants. Pediatrics 1955; 15:12–29.

*Popis sudionika u istraživanju:*

Miroslav Aberle, Abuzeid El Rashied, Vladimir Ahel, Ranka Carin, Miljenka Crnčić-Orlić, Brigite Czeisberger, Neven Čaće, Nada Ćosić, Mira Došen-Gomezelj, Zdravka Gjergja, Rudolf Jakl, Željka Kokoš, Mira Krstulović-Sršen, Tanja Lukanović, Branko Marinović, Karmen Markičević, Ivo Matić, Vitomir Metličić, Neven Milić, Ivo Moković, Vojko Rožmanić, Biserka Srbelj-Dehlić, Dragutin Sudar, Dalibor Šarić, Mirjana Turjak, Mladen Viljevac, Sanja Zaputović.

# VAŽNOST ODREĐIVANJA RAZLIČITIH HISTOLOŠKIH SASTAVNICA TUMORA ZAMETNIH STANICA TESTISA

## IMPORTANCE OF DETERMINATION OF DIFFERENT HISTOLOGIC COMPONENTS OF TESTICULAR GERM CELLS

BOŽO KRUŠLIN, MARIJANA TURČIĆ, HRVOJE ČUPIĆ, IRENA NOVOSEL, ANTE RELJIĆ, BORIS RUŽIĆ, MLADEN BELICZA*

**Deskriptori:** Tumori testisa – patologija; Tumori zametnih stanica – patologija; Seminom – patologija

**Sažetak.** Tumori zametnih stanica predstavljaju 95% svih tumora testisa i često su sastavljeni od više različitih komponenata. Najbolju prognozu imaju seminomi, dok prognoza neseminomskih tumora ovisi o zastupljenosti i vrsti različitih komponenata. Cilj je ovog rada odrediti zastupljenost i histološki tip različitih sastavnica tumora zametnih stanica testisa dijagnosticiranih u razdoblju 1992–2000. U istraživanom razdoblju bio je ukupno 131 takav tumor od čega su bila 72 (55,0%) neseminomska i 59 (45,0%) seminomskih tumora. Od 72 neseminomska tumora 4 su bila sastavljena samo od jedne komponente, dok je 68 bilo miješanih. Neseminomski tumori su najčešće sadržavali komponente embrionalnog karcinoma (91,7%), teratoma (70,8%) i yolk sac tumora (33,3%). Najčešća kombinacija neseminomskog tumora sastojala se od embrionalnog karcinoma i teratoma u 28 (41,2%) slučajeva. Seminom je dijagnosticiran u 59 tumora, ali je komponenta seminoma nađena u još 19 (26,4%) slučajeva miješanih tumora zametnih stanica testisa. Dodatna analiza dubljih rezova uz pomoć imunohistokemijskih metoda (citokeratin, CD30, alfa-fetoprotein, beta-hCG, PLAP i hPL) pokazala je prisutnost 20 slučajeva s komponentama koje nisu bile dijagnosticirane u originalnoj biopsiji. Ovakav nalaz pokazuje važnost analize više rezova i važnost primjene imunohistokemijskih metoda u tumora zametnih stanica testisa.

**Descriptors:** Testicular neoplasms – pathology; Neoplasms, germ cell and embryonal – pathology; Seminoma – pathology

**Summary.** Testicular germ cell tumors represent about 95% of all testicular tumors. They are often composed of many different components. Seminoma usually has a favorable course but the prognosis of mixed germ cell tumors is depending on the type and proportion of different histologic components. The aim of this study was to determine the proportion and histologic type of various components of testicular germ cell tumors diagnosed in the period 1992–2000. In this period there were 131 testicular germ cell tumors with 72 (55.0%) nonseminomatous and 59 (45.0%) seminomatous tumors. Of all nonseminomatous tumors, 4 were composed of one component only, and 68 contained different components. Nonseminomatous tumors contained most commonly embryonal carcinoma (91.7%), teratoma (70.8%) and yolk sac tumor (33.3%) components. The most frequent combination of mixed germ cell tumors was composed of teratoma and embryonal carcinoma in 28 (41.2%) cases. Seminoma was found in 59 cases as pure seminoma and in 19 (26.4%) additional cases represented a component of testicular mixed germ cell tumor. Analysis of deeper sections by means of HE stained slides and immunohistochemistry (cytokeratin, CD30, α-fetoprotein, beta-HCG, PLAP and hPL) revealed 20 cases with components that were not described in original biopsy findings. We may conclude that the analysis of many sections using immunohistochemistry is necessary to identify all tumor components.

Liječ Vjesn 2003;125:242–245

Tumori zametnih stanica predstavljaju 95% svih tumora testisa, a ujedno su među najčešćim tumorima u muškaraca u dobi od 15 do 34 godine.[1,2] Učestalost im se kreće oko 5/100 000 muškaraca i u posljednje vrijeme raste u većini zemalja zbog nepoznatog razloga.[2–4] S kliničkog i prognostičkog stajališta dijele se na čiste seminomske (50%) i neseminomske (50%) koji tvore različite kombinacije najčešće sastavljene od embrionalnog karcinoma i jedne ili više komponenti teratoma, seminoma, yolk sac tumora i koriokarcinoma te se stoga zovu još i miješani tumori zametnih stanica.[2] Bolesnici pretpubertetske dobi rijetko obole od tog tipa tumora.[2] Često se uočava porast serumskih biljega (α-FP, hCG) koji odražavaju komponente tumora, a prisutnost određenih elemenata modificira ponašanje ostalih komponenti.[2,5] Najbolju prognozu imaju seminomski tumori, dok kod neseminomskih prognoza ovisi o komponentama od kojih su sastavljeni. Potvrdu toj činjenici daju zapažanja koja pokazuju da tumori koji sadržavaju elemente teratoma ili yolk sac tumora u kombinaciji s embrionalnim karcinomom značajno smanjuju sklonost metastaziranju u odnosu na čisti embrionalni karcinom.[5–7]

Cilj je ovog rada usporediti učestalost neseminomskih i seminomskih tumora zametnih stanica, njihov međusobni odnos i odrediti različite komponente unutar neseminomskih tumora dijagnosticiranih u razdoblju od 1992. do 2000. godine.

### Materijali i metode

Pretražena je kompjutorska baza podataka Zavoda za patologiju Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u razdoblju od 1. 1. 1992. do 31. 12. 2000. radi identifikacije svih seminomskih i neseminomskih tumora zametnih stanica testisa. Uz to su analizirani podaci dobiveni pregledom medicinske dokumentacije, kliničkim pregledom dostupnih bolesnika te rezultati histoloških i imunohistokemijskih analiza bioptičkog materijala. Za svakog bolesnika promatrani su dob, veličina tumora odnosno zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova i postojanja udaljenih metastaza u vrijeme postavljanja dijagnoze ili kasnije tijekom analiziranog razdoblja. Bolesnici s metastazama podrijetla tumora zametnih stanica bez podataka o primarnom tu-

* **Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; mr. sc. Hrvoje Čupić, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Belicza, dr. med.), **Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu** (Marijana Turčić, student medicine), **Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak** (Irena Novosel, dr. med.), **Klinika za urologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (mr. sc. Ante Reljić, dr. med.; Boris Ružić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Krušlin, Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

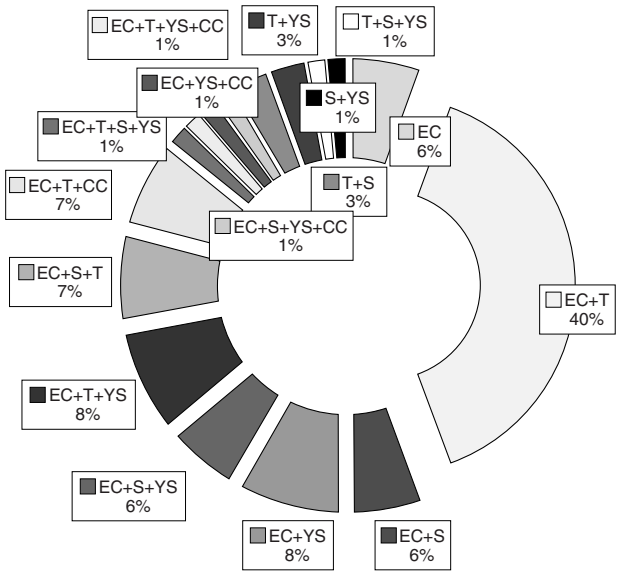
Primljeno 17. svibnja 2002., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

moru koji su bili dijagnosticirani u pregledanom periodu nisu uključeni u analizu. U radu nisu analizirani ni ostali tumori testisa koji nisu podrijetla zametnih stanica. Tkiva tumora su patohistološki analizirana u Zavodu za patologiju. Dobiveni materijal je fiksiran u 10%-tnom neutralnom formalinu, potom uklopljen u parafin te rezan u preparate debljine 5 μm koji su potom deparafinirani i bojeni standardnom metodom hemalaun-eozinom. Dva patologa (B. K. i H. Č.) neovisno su pregledala sve preparate bojene hemalaun-eozinom s ciljem identifikacije različitih histoloških sastavnica tumora. U nekim slučajevima u tu svrhu primijenjena je imunohistokemijska analiza s protutijelima na citokeratin, placentarnu alkalnu fosfatazu (PLAP), humani placentarni laktogen (hPL), α-fetoprotein (AFP), humani korionski gonadotropin (hCG) i CD30. U imunohistokemijskoj analizi upotrijebljena su protutijela nabavljena od DAKO, Glostrup, Danska, a postupak je proveden manualno u skladu s uputama proizvođača.

U statističkoj analizi upotrijebljen je test proporcije, a razlika je smatrana statistički značajnom uz $p<0,05$.

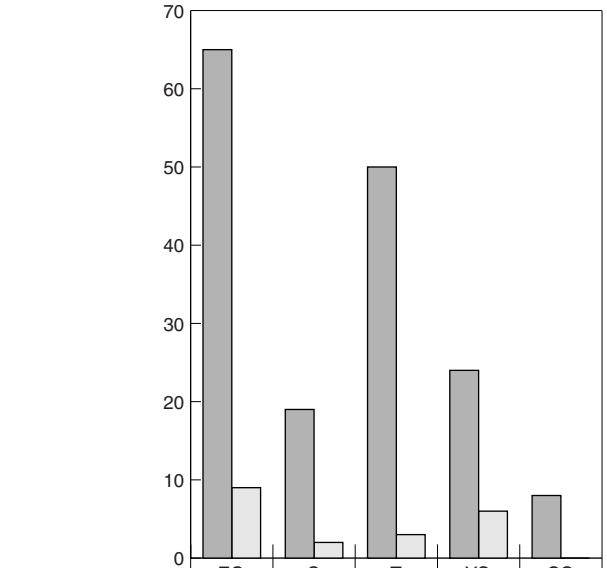
## Rezultati

U gore navedenom razdoblju dijagnosticiran je 131 tumor zametnih stanica testisa od kojih su bila 72 (55%) neseminomska i 59 (45%) seminomskih tumora zametnih stanica testisa. Bolesnici u kojih je nađen neseminomski tumor testisa bili su u dobi između 16 i 59 godina (prosječno 27,2 godine). Veličine tumora kretale su se od 1,9 do 8,1 cm najvećeg promjera (prosječno 4,8 cm), ali za 10 tumora koji su upućeni iz drugih ustanova na konzultaciju nije navedena veličina. U 4 slučaja u testisu je nađeno više solitarnih tumora iste histološke građe. Tumor je u 37 bolesnika bio lokaliziran u desnom, u 24 u lijevom testisu, a u jednog bolesnika bio je obostran, dok u 10 slučajeva koji su primljeni na konzultaciju lokalizacija nije navedena. Patohistološkom analizom uz pomoć dodatnih metoda utvrđen je čisti embrionalni karcinom u 4 (5,5%) slučaja, dok je ostalih 68 (94,5%) slučajeva predstavljalo miješane tumore sastavljene od različitih komponenti. Najčešća komponenta, koja je nađena u 66 od 72 (91,7%) slučaja neseminomskih tumora bio je embrionalni karcinom, potom teratom u 51




Slika 1. *Učestalost različitih tipova neseminomskih tumora zametnih stanica testisa u bioptičkom materijalu od 1992. do 2000.*

Figure 1. *The frequency of different types of nonseminomatous testicular mixed germ cell tumors in bioptic material from 1992–2000*

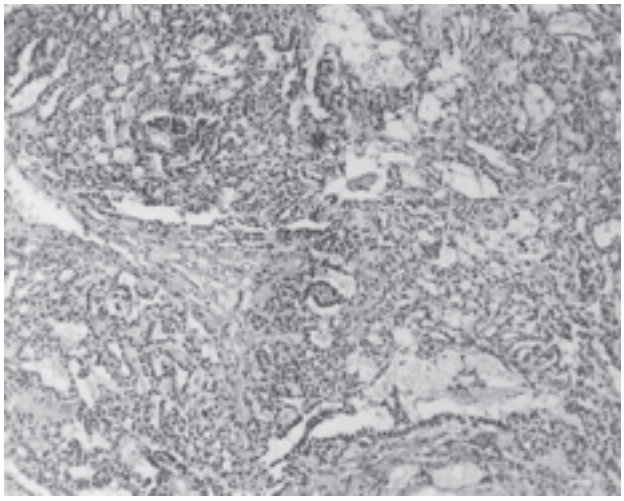



| | EC | S | T | YS | CC |
|---|---|---|---|---|---|
| INITIAL BIOPSIES | 65 | 19 | 50 | 24 | 8 |
| REVIEWED BIOPSIES | 9 | 2 | 3 | 6 | 0 |

* MGCT – tumor zametnih stanica testisa/mixed germ cell tumor; ** EC – embrionalni karcinom/embryonal carcinoma; T – teratom/teratoma; S – seminom/seminoma; YS – yolk sac tumor; CC – koriokarcinom/choriocarcinoma

Slika 2. *Usporedba učestalosti komponenti u neseminomskih tumora MGCT nađenih u inicijalnoj i revidiranim biopsijama*

Figure 2. *Comparison of frequencies of components in nonseminomatous testicular MGCT found in initial and reviewed biopsies*



Slika 3. *Yolk sac tumorska sastavnica neseminomskog tumora zametnih stanica testisa (hemalaun-eozin× 100)*

Figure 3. *Yolk sac component of nonseminomatous germ cell testicular tumor (Hematoxylin-eosin× 100)*

(70,8%) slučaju, yolk sac tumor u 24 (33,3%) slučaja, seminom u 19 (26,4%) slučajeva i koriokarcinom u 8 (11,1%) pacijenata (slika 1). Gore navedeni podaci uključuju i 20 slučajeva s komponentama koje nisu bile opisane u originalnim bioptičkim nalazima, a nađene su tijekom ponovnog pregleda preparata (slika 2), i to embrionalni karcinom u 9 slučajeva, yolk sac tumor u 6 slučajeva (slika 3), teratom u 3 te seminom u 2 slučaja. Test proporcije pokazuje da postoji statistički značajno veća vjerojatnost identificiranja embrionalnog karcinoma ($p<$

Tablica 1. *Različite komponente neseminomskih tumora zametnih stanica testisa u pregledanom bioptičkom materijalu*
Table 1. *Different components in testicular nonseminomatous germ cell tumors in bioptic material*

| Komponente<br>Components | Broj<br>Number |
|---|---|
| EC | 4 |
| EC+T | 28 |
| EC+S | 4 |
| EC+YS | 6 |
| EC+S+YS | 4 |
| EC+T+YS | 6 |
| EC+T-S | 5 |
| EC+T+CC | 5 |
| EC+YS+CC | 1 |
| EC+T+S+YS | 1 |
| EC+T+YS+CC | 1 |
| EC+S+YS+CC | 1 |
| S+YS | 1 |
| T+S | 2 |
| T+YS | 2 |
| T+S+YS | 1 |
| Ukupno/Total | 72 |

EC – embrionalni karcinom/embryonal carcinoma; T – teratom/teratoma; S – seminom/seminoma; YS – yolk sac tumor; CC – koriokarcinom/choriocarcinoma

0,05). Najčešća kombinacija, nađena u 28 (41,2%) miješanih tumora, bila je sastavljena od teratoma i embrionalnog karcinoma, a ova proporcija se također razlikuje statistički značajno od svih ostalih kombinacija uz razinu značajnosti od $p<0,05$. Od toga su tri tumora originalno dijagnosticirana kao čisti embrionalni karcinomi, a nalaz teratomske sastavnice u dubljim rezovima sugerira promjenu dijagnoze u miješani tumor zametnih stanica testisa (tablica 1). Od svih navedenih slučajeva neseminomskih tumora zametnih stanica testisa, u 17 (23,6%) bolesnika su nastale metastaze u limfnim čvorovima pri čemu je u nekih nastalo više metastaza (9 aortokavalni, 3 parakavalni, 5 aortalni, 4 hilarni) i 2 metastaze u peritoneumu.

Bolesnici sa seminomom bili su u dobi od 17 do 59 godina (prosječno 37,7 godina). Od evidentiranih 59 slučajeva, 29 ih je bilo lokalizirano lijevo, 25 desno, a u 5 nije navedena lokalizacija. Veličine tumora su se kretale od 1,5 do 6,5 cm u promjeru (prosječno 3,8), ali za 10 tumora nije navedena veličina od čega je bilo 5 tumora koji su primljeni na konzultaciju. U devet slučajeva bilo je više od jednog solitarnog tumora iste histološke građe unutar jednog testisa.

Metastaze su nastale u dva bolesnika, a 19 tumora sastavljenih od seminomske i neseminomske komponente uključeno je u skupinu miješanih neseminomskih tumora testisa (tablica 1).

## Rasprava

U ovom radu analizirali smo sve tumore zametnih stanica testisa dijagnosticirane tijekom 9-godišnjeg razdoblja pri čemu su seminomi predstavljali 45%, a neseminomski tumori 55% svih tumora zametnih stanica. Od neseminomskih tumora bila su 4 čista embrionalna karcinoma te 68 miješanih tumora od kojih je statistički značajno najčešća kombinacija bila embrionalni karcinom i teratom. Jacobsen i sur.[8] su analizirajući 1053 tumora testisa, utvrdili miješani tumor zametnih stanica u 32% svih slučajeva odnosno u 69% svih neseminomskih tumora. Međutim, Barsky i sur.[9] su utvrdili miješani tumor zametnih stanica u 91% slučajeva odnosno u 60% svih tumora zametnih stanica, što je u skladu i s našim rezultatima. U naših bolesnika u kojih je bila poznata lokalizacija, miješani tumor zametnih stanica javlja se češće u desnom testisu, što je u skladu s podacima iz literature gdje autori navode omjer od 5:4.[1,10] Međutim, glede čistog seminoma literaturni podaci[10] navode veću učestalost također u desnom testisu (54%:46%), ali u naših bolesnika su seminomi bili nešto češći u lijevom testisu. U jednog bolesnika dijagnosticiran je miješani tumor istodobno u oba testisa. U dvije velike serije takvi su tumori utvrđeni u 1,9 odnosno 2,7% svih slučajeva.[11,12] Ovakvi podaci pokazuju povećani rizik od nastanka drugog tumora zametnih stanica testisa u operiranih bolesnika te naglašavaju potrebu pažljivog praćenja i češćih kliničkih kontrola.

Preživljenje i prognoza bolesnika s tumorom zametnih stanica testisa ovise o proširenosti tumora (TNM stadij) i histološkom tipu tumora. Prognoza seminoma je značajno bolja od prognoze neseminomskih tumora zametnih stanica testisa. Seminom može predstavljati samo jednu od komponenata miješanog tumora zametnih stanica testisa pri čemu je prognoza mnogo lošija. Klinički tijek i prognoza miješanih tumora zametnih stanica testisa ovise o prisutnosti različitih komponenata i njihovoj zastupljenosti.[2,5] Prisutnost nekih komponenti smanjuje agresivnost tumora, primjerice prisutnost teratoma odnosno yolk sac tumora uz embrionalni karcinom u odnosu na čisti embrionalni karcinom.[2] Međutim, tijekom rutinske patohistološke analize prisutnost nekih komponenata, primjerice yolk sac tumora, poglavito ako su zastupljene u malim količinama, može se previdjeti.

Tijekom obrade bolesnika s tumorom testisa svakako valja preoperacijski odrediti vrijednost AFP i hCG u serumu.[2,13,14] Vrijednosti navedenih biljega u serumu mogu biti povišene i u bolesnika sa seminomom. Histološki se u takvih bolesnika nalazi seminom sa stanicama tipa sinciciotrofoblasta, dok se u nekih bolesnika s povišenim AFP nađe čisti seminom sa stanicama koje mjestimice imunohistokemijski pokazuju pozitivnu reakciju na AFP, što međutim ne mijenja dijagnozu seminoma niti utječe na prognozu.[2] Izrazito povišene vrijednosti spomenutih biljega upućuju na postojanje odgovarajućih komponenti koriokarcinoma odnosno yolk sac tumora. U ovakvim slučajevima potrebna je katkad ekstenzivnija morfološka analiza koja može uključivati i imunohistokemijsku obradu da se potvrdi prisutnost predmetne komponente. Nažalost, u nekih bolesnika preoperacijske vrijednosti biljega nisu navedene u medicinskoj dokumentaciji ili uopće nisu određivane. Prisutnost ovih biljega u praćenju bolesnika je dobro poznata. Svakako je potrebno isključiti postojanje drugih bolesti jer je dobro poznato da AFP može biti povišen u različitim bolestima jetre, ali i u oko 20% bolesnika s karcinomom želuca, debelog crijeva, gušterače, žučnog mjehura i bronha.[4]

Osim ovih biljega preporučuje se i određivanje laktat dehidrogenaze (LDH) i placentarne alkalne fosfataze.[14–16] Od 5 izoformi LDH u tumorima testisa se najčešće nalazi izoenzim 1. Međutim, vrijednost LDH je povišena i u različitim drugim stanjima uključujući infarkt miokarda, bolesti skeletnog mišića, plućnu emboliju, leukemije, pernicioznu anemiju i talasemije, a može nastati i artificijalno zbog hemolize uzorka krvi *in vitro*.[15] PLAP normalno nastaje u sinciciotrofoblastu posteljice, a povišene vrijednosti nalaze se i u tumora pluća te u normalnom tkivu timusa i pluća.[16] Od ostalih biljega katkad se rabi CD30 za potvrđivanje prisutnosti histološke sastavnice embrionalnog karcinoma za razliku od seminoma u kojega vrlo rijetko pokazuje žarišno pozitivnu reakciju.[17]

Revizijom materijala utvrdili smo histološkom i imunohistokemijskom analizom 20 slučajeva s histološkom sastavnicom koja nije bila identificirana tijekom prve analize. Stoga

je očigledno da je potrebno pregledati veći broj rezova tumora (najmanje 1 po svakom centimetru najvećeg promjera tumora) te primijeniti imunohistokemijsku analizu uključujući AFP, hCG, PLAP, hPL, citokeratin i CD30 kako bismo identificirali neke manje izražene komponente.[2,11,17]

U svakom slučaju nužno je preoperacijsko određivanje vrijednosti prije spomenutih biljega u serumu. Utjecaj prisutnosti različitih komponenti na prognozu miješanih tumora zametnih stanica valja dalje analizirati tijekom dužeg razdoblja praćenja.

*Rad je dijelom prikazan na »12th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology«, Zagreb, 1–2 lipnja 2001.*

LITERATURA


1. *Melicow M.* Classification of tumors of the testis: a clinical and pathological study based on 105 primary and 13 secondary cases in adults, and 3 primary and 4 secondary cases in children. J Urol 1955;73:547–74.
2. *Ulbright TM, Amin MB, Young RH.* Tumors of the testis, adnexa, spermatic cord and scrotum. Atlas of tumor pathology. Third series, Fascicle 25. Washington; Armed Forces Institute of Pathology 1999.
3. *Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S.* Cancer incidence in five continents. Vol. 5, International Agency for Research on Cancer. Lyon, France 1987.
4. *Cotran RS, Kumar V, Collins T.* Robbins pathologic basis of the disease. 6. izd. Philadelphia; WB Saunders 1999.
5. *Brawn PN.* The characteristics of embryonal carcinoma cells in teratocarcinoma. Cancer 1987;59:2042–6.
6. *Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG i sur.* Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. Lancet 1987;2:294–8.
7. *Brawn PN.* The origin of germ cell tumors of the testis. Cancer 1983;51: 1610–4.
8. *Jacobsen GK, Barlebo H, Olsen J i sur.* Testicular germ cell tumors in Denmark 1976–1980; pathology of 1058 consecutive cases. Acta Radiol Oncol 1984;23:239–47.
9. *Javadpour N, Barsky SH.* Surgical pathology of urologic diseases. Baltimore: Williams&Wilkins 1987:224–46.
10. *Pugh RC.* Pathology of the testis. Oxford: Blackwell Scientific 1976: 139–59.
11. *Kristianslund S, Fossa SD, Kjellevold K.* Bilateral malignant testicular germ cell cancer. Br J Urol 1986;58:60–3.
12. *Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N i sur.* Incidence of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark, 1960–84: preliminary findings. Int J Androl 1987;10:203–8.
13. *Mann K.* Tumor markers in testicular cancers. Urologe A 1990;29:77–86.
14. *Doherty AP, Bower M, Christmas TJ.* The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. Br J Urol 1997; 79:247–52.
15. *Von Eyben FE, Blaabjerg O, Madsen EL, Petersen PH, Smith-Sivertsen C, Gullberg B.* Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and tumour volume are indicators of response to treatment and predictors of prognosis in metastatic testicular germ cell tumour. Eur J Cancer 1992;28:410–5.
16. *Nielsen OS, Munro AJ, Duncan W i sur.* Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful marker for seminoma? Eur J Cancer 1990;26:1049–54.
17. *Hittmair A, Rogatsch H, Hobisch A, Mikuz G, Feichtinger H.* CD30 expression in seminoma. Hum Pathol 1996;27:1166–71.


# UTJEČU LI MATERIJAL I TEHNIKA ŠIVANJA NA CIJELJENJE UTEROTOMIJE PRI CARSKOME REZU?

## IS VICRYL CLOSURE OF UTEROTOMY IN CESAREAN SECTION AN IMPACT ON WOUND HEALING?

ŽELJAN ŠESTANOVIĆ, MARKO MIMICA, MARKO VULIĆ, DAMIR ROJE, SNJEŽANA TOMIĆ*

**Deskriptori:** Carski rez – metode; Tehnike šivanja; Vaginalni porod nakon carskog reza; Ruptura uterusa

**Sažetak.** Cilj je rada prikazati utjecaj različitih načina šivanja i materijala za šivanje (ketguta, Dexona i Vicryla) na cijeljenje poprečne uterotomije donjeg uterinog segmenta (u daljnjem tekstu uterotomija) kod carskog reza (CR). Uterotomija je pri CR-u šivana jednoredno pojedinačno (skupina A), jednoredno produžno (skupina B), dvoredno pojedinačno (skupina C) i dvoredno pojedinačno pa produžno (skupina D). Uterotomije su prema materijalu upotrijebljenom za šivanje klasificirane u ketgutsku skupinu, deksonsku skupinu i vikrilsku skupinu. Između siječnja 1983. i prosinca 2001. od 7830 ispitanica s prethodnim CR-om ponovno je rodilo 1946 (24,8%) ispitanica: 1059 (55,0%) vaginalno, a 887 (45,0%) ponovljenim CR-om. U istome razdoblju na 1946 poroda nakon prethodnog carskog reza dijagnosticirano je 15 (0,8%) ruptura – dehiscencija uterusa (RDU). U ketgutskoj skupini na 302 poroda dijagnosticirano je 11 (3,6%) RDU; devet (7,2%) u skupini D (N=125), a dvije (1,7%) u skupini C (N=120). Ni jedna ruptura nije dijagnosticiran u skupini A (N=57). U deksonskoj skupini (N=226) nije zabilježena ni jedna RDU bez obzira na način šivanja. U vikrilskoj skupini na 1418 poroda dijagnosticirane su četiri (0,28%) RDU: jedna (0,16%) u skupini A (N=615), jedna (0,3%) u skupini B (N=333), jedna (0,52%) u skupini C (N=190) i jedna (0,35%) u skupini D (N=280). Najbolje je cijeljenje operacijske rane nakon šivanja uterotomije jednoredno pojedinačno Vicrylom i Dexonom. Najlošije je cijeljnje rane nakon primjene dvorednog pojedinačnog pa produžnog šava ketgutom.

**Descriptors:** Cesarean section – methods; Suture techniques; Vaginal birth after cesarean section; Uterine rupture

**Summary.** The aim of the study is to present the influence of different suturing techniques and different materials (catgut plain, Dexon and Vicryl) on healing of lower transverse uterotomy (in further text uterotomy) in Cesarean section (CS). Uterotomies were sutured by four ways: one row interrupted (group A), one row continuous (group B), two rows interrupted (group C), two rows interrupted and continuous (group D). Uterotomies were classified according to the material used for suturing into the

* **Klinika za ženske bolesti i porode KB Split** (doc. dr. sc. Željan Šestanović, dr. med.; mr. sc. Marko Mimica, dr. med.; Marko Vulić, dr. med.; Damir Roje, dr. med.), **Odjel za patologiju i citologiju KB Split** (doc. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Šestanović, Poljička cesta 6, 21000 Split

Primljeno 23. prosinca 2002., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

catgut group, Dexon group and Vicryl group. Between January 1983 and December 2001 out of 7830 CSc 1946 (24.8%) patients had repeat deliveries: 1059 (55.0%) had a vaginal delivery and 887 (45.0%) repeat CS. In the same period out of 1946 deliveries 15 (0.8%) uterine ruptures – dehiscences (URD) were diagnosed. In catgut group out of 302 deliveries 11 (3.6%) URD were registered: nine (7.2%) in group D (N=125) and two (1.7%) in group C (N=20). No URD was diagnosed in group A (N=57). In Dexon group (N=226) URD were diagnosed regardless of the method of suturing the uterotomy. In Vicryl group out of 1486 deliveries four (0.28%) URD were registered: one (0.16%) in group A (N=615), one (0.3%) in group B (N=333), one (0.52%) in group C (N=190) and one (0.35%) in group D (N=280). The best uterine scar is the one after using one layer interrupted Vicryl and Dexon suture. The worst healing results were obtained after two-row interrupted and continuous sutures using catgut.

Liječ Vjesn 2003;125:245–251

U posljednjih 25 godina dramatično je porastao broj poroda carskim rezom (CR).[1] U SAD-u je 1965. godine 4,5% djece rođeno CR-om, a 1998. učestalost je porasla na 21,2%.[2] U Hrvatskoj je učestalost poroda carskim rezom 1981. iznosila 5,0%, a 2000. 12,4%.[3] U Kliničkoj bolnici Split stopa carskog reza kreće se od 2,2% 1970. godine do 13,3% 2001. godine.[4] Od 1981. do 2000. godine maternalni je mortalitet pri carskom rezu u Hrvatskoj bio šest do deset puta veći nego pri vaginalnim porodima.[1,3] Stopa perinatalnog morbiditeta pri porodu CR-om u Hrvatskoj je 1981. godine iznosila 16%, a 2000. godine 9,4%.[3]

Porast broja poroda CR-om dijelom je uvjetovan napretkom anesteziologije, transfuziologije, primjenom antibiotika te daljnjim poboljšanjem tehnike zahvata. Unatoč napretku opstetričke kirurgije još nije prihvaćena najbolja metoda operacijskog postupka koji omogućava najbolje uvjete za cijeljenje operacijske rane donjeg uterinog segmenta.[2] Još traju rasprave o načinu incizije i šivanja, o broju slojeva (redova) šivanja te o vrsti upotrijebljenog materijala.[5]

Valjanost ožiljka uterusa nakon CR-a može se procijeniti manualnom eksploracijom materišta poslije vaginalnog poroda nakon prethodnog CR-a, radiološki (cervikohisterografski), histološki, histeroskopski, nuklearnom magnetskom rezonancijom i ultrazvukom. Porod nakon prethodnog CR-a najbolja je ocjena valjanosti ožiljka uterusa nakon CR-a.[6–15]

Cilj je istraživanja bio procijeniti utjecaj načina šivanja i vrste upotrijebljenog materijala (ketgut, Dexon i Vicryl) na cijeljenje donje poprečne uterotomije pri CR-u. Analiziran je i utjecaj febrilnog morbiditeta, vremenski razmak između prethodnog CR-a i sljedećeg poroda, stimulacija Syntocinonom i utjecaj porodne težine novorođenčeta na cijeljnje incizijske rane.

## Metoda

Uterotomija je rađena djelomično oštro, a djelomično tupo. Šivana je jednoredno pojedinačno (skupina A), jednoredno produžno (skupina B), dvoredno pojedinačno (skupina C) i dvoredno pojedinačno pa produžno (skupina D). Od 1983. do 1985. uterotomije su šivane ketgutom (ketgutska skupina), 1986. i 1987. Dexonom (deksonska skupina), a od 1988. do kraja 2001. vicrylom (vikrilska skupina). Od 1983. do 1987. nakon vaginalnog poroda rađena je manualna transcervikalna eksploracija materišta i cervikohisterografija.[7–9] Kod ponovljenog carskog reza ožiljak je analiziran histološki.[10] Od 1988. poslije vaginalnog poroda nakon prethodnog CR-a nije rađena manualna revizija materišta, već je područje ožiljka pregledano ultrazvukom (UZ).[11]

Analizirane su rodilje nakon prvog CR-a u dobi od 20 do 25 godina, prvorotkinje i drugorotkinje, s jednoplodnom trudnoćom i donošene trudnoće. Od faktora ugroženosti u studiju su uključene samo rodilje s gestozom (bez zastoja rasta). Sve su imale trudove, ušće otvoreno 5–10 cm, održan ili prsnut vodenjak ne duže od 6 sati. Sve su pacijentice nakon CR-a profilaktički primale antibiotike. Sve su bile afebrilne i bez anemije. Trudnice s abnormalnim sijelom posteljice isključene su iz obrade.

Statistička je obrada rađena $\chi^2$-testom.

## Rezultati

Tijekom 19 godina, od siječnja 1983. do prosinca 2001. godine, u Klinici za ženske bolesti i porode KB Split bilo je 93.750 poroda, a od toga 7830 (8,35%) CR-a. U istom razdoblju, nakon prvog CR-a ponovno je rodilo 2530 (32%) ispitanica. U obradu je uključeno 1946 (24,8%) ispitanica koje su zadovoljavale postavljene kriterije (slika 1.). U skupini A bilo je 715, u skupini B 333, u skupini C 398 te u skupini D 500 pacijentica. Ponovljeni CR učinjen je u 887 (45%), a vaginalni porod u

Tablica 1. *Rupture – dehiscencije uterusa u vaginalnim porodima nakon prethodnog carskog reza u odnosu na različite parametre*
Table 1. *Uterine ruptures – dehiscences in vaginal deliveries after previous Cesarean section in relation to various parameters*

| | Bez rupture – dehiscencije uterusa No rupture--dehiscence N (%) | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence N (%) | Ukupno Total N (%) |
|---|---|---|---|
| Febrilni morbiditet u puerperiju kod prethodnog carskog reza Febrile morbidity in puerperium at previous Cesarean section | | | |
| Da/Yes | 494 (99,2) | 4 (0,8) | 498 (100,0) |
| Ne/No | 1437 (99,2) | 11 (0,8) | 1448 (100,0) |
| Vremenski razmak između prethodnog carskog reza i sljedećeg poroda Interval between previous Cesarean section and subsequent delivery | | | |
| ≤18 mjeseci months | 170 (97,1) | 5 (2,9) | 175 (100,0) |
| ≥19 mjeseci months | 1761 (99,4) | 10 (0,6) | 1771 (100,0) |
| Stimulacija Syntocinonom nakon prethodnog carskog reza Syntocinon stimulation after previous Cesarean section | | | |
| Da/Yes | 821 (98,8) | 10 (1,2) | 831 (100,0) |
| Ne/No | 1110 (99,5) | 5 (0,44) | 1115 (100,0) |
| Porodna težina Birth weight | | | |
| ≤4000 g | 1429 (99,2) | 11 (0,8) | 1440 (100,0) |
| ≥4000 g | 502 (99,1) | 4 (0,9) | 506 (100,0) |

Razlike između skupina nisu statistički značajne
No statistically significant differencies

Tablica 2. *Porod nakon carskog reza i rupture – dehiscencije uterusa u odnosu na način šivanja uterotomije – ketgutska skupina*

Table 2. *Delivery after Cesarean section and uterine rupture-dehiscence according to the way of uterotomy suturing – catgut group*

| | Porod carskim rezom Cesarean delivery | | Vaginalni porod Vaginal delivery | | Ukupno poroda Total deliveries | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence |
| Skupina A Group A | 26 | 0 | 31 | 0 | 57 | 0 |
| Skupina B Group B | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skupina C Group C | 65 | 2 (3,1%) | 55 | 0 | 120 | 2 (1,7%) |
| Skupina D Group D | 60 | 5 (8,3%) | 65 | 4 (6,2%) | 125 | 9 (7,2%) |
| Ukupno Total | 151 | 7 (4,6%) | 151 | 4 (2,6%) | 302 | 11 (3,6%) |

Tablica 3. *Porod nakon carskog reza i rupture – dehiscencije uterusa u odnosu na način šivanja uterotomije – deksonska skupina*

Table 3. *Delivery after Cesarean section and uterine rupture-dehiscence according to the way of uterotomy suturing – Dexon group*

| | Porod carskim rezom Cesarean delivery | | Vaginalni porod Vaginal delivery | | Ukupno poroda Total deliveries | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence |
| Skupina A Group A | 16 | 0 | 20 | 0 | 36 | 0 |
| Skupina B Group B | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skupina C Group C | 50 | 0 | 45 | 0 | 95 | 0 |
| Skupina D Group D | 46 | 0 | 49 | 0 | 95 | 0 |
| Ukupno Total | 112 | 0 | 114 | 0 | 226 | 0 |

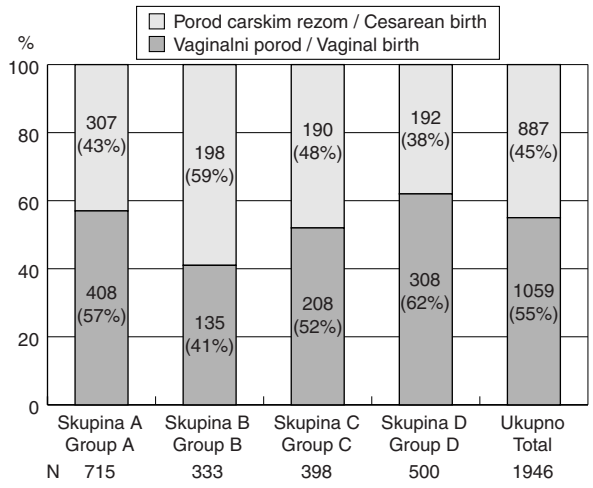
Tablica 4. *Porod nakon carskog reza i rupture – dehiscencije uterusa u odnosu na način šivanja uterotomije – vikrilska skupina*

Table 4. *Delivery after Cesarean section and uterine rupture-dehiscence according to the way of uterotomy suturing – Vicryl group*

| | Porod carskim rezom Cesarean delivery | | Vaginalni porod Vaginal delivery | | Ukupno poroda Total deliveries | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence | N | Ruptura – dehiscencija uterusa Uterine rupture--dehiscence |
| Skupina A Group A | 261 | 0 | 354 | 1 (0,28%) | 615 | 1 (0,16%) |
| Skupina B Group B | 198 | 1 (0,5%) | 135 | 0 | 333 | 1 (0,3%) |
| Skupina C Group C | 75 | 1 (1,33%) | 115 | 0 | 190 | 1 (0,52%) |
| Skupina D Group D | 86 | 0 | 194 | 1 (0,5%) | 280 | 1 (0,35%) |
| Ukupno Total | 620 | 2 (0,32%) | 798 | 2 (0,25%) | 1418 | 4 (0,28%) |

1059 (55%) ispitanica. Posebice su pacijentice podijeljene prema materijalu upotrijebljenom za šivanje: 302 su šivane ketgutom – ketgutska skupina, 226 Dexonom – deksonska skupina, a 1418 Vicrylom – vikrilska skupina.

Indikacije za prvi CR bile su: distocija, inercija, zadak, disproporcija, hipoksija, gestoze, stara prvorotkinja i ostalo (poprečni položaj, ispala pupkovina, stanje nakon neplodnosti). U istom razdoblju na 1946 poroda dijagnosticirano je 15 (0,8%)




Slika 1. *Ponovljeni carski rez i vaginalni porod prema načinu šivanja uterotomije u prethodnom carskom rezu*

Figure 1. *Repeated Cesarean section and vaginal delivery according to the way of uterotomy suturing in previous caesarean section*

ruptura – dehiscencija uterusa (RDU) ili jedna RDU na 130 poroda. Kod ispitanica s febrilitetom u puerperiju zabilježene su četiri (0,8%) RDU, a s afebrilnim puerperijem 11 (0,8%) RDU – razlika nije statistički značajna. U razdoblju između prethodnog CR-a i sljedećeg poroda ≤18 mjeseci zabilježeno je 5 (2,9%) RDU. Kod ispitanica kod kojih je između prethodnoga carskog reza i sljedećeg poroda prošlo 19 i više mjeseci zabilježeno je 10 (0,6%) RDU; razlika između ove dvije skupine nije statistički značajna. Od ukupno 1946 ispitanica 831 je primila Syntocinon. U ovoj je skupini zabilježeno 10 (1,2%) RDU. Kod 1115 ispitanica koje nisu primile Syntocinon zabilježeno je 5 (0,44%) RDU. Razlika nije statistički značajna (tablica 1.).

Prikazan je i odnos između operacijske tehnike kod prethodnog CR-a i učestalost RDU (tablica 2. i 3.). Kod 9 (7,2%) RDU u prethodnom CR-u uterotomije su šivane ketgutom dvoredno pojedinačno pa produžno, a kod dvije (1,7%) dvoredno pojedinačno. Ni jedna RDU nije zabilježena u rodilja kod kojih su uterotomije šivane ketgutom jednoredno pojedinačno (skupina A). Ni jedna RDU nije zabilježena u rodilja kod kojih su uterotomije šivane Dexonom: jednoredno pojedinačno (skupina A), dvoredno pojedinačno (skupina C) i dvoredno pojedinačno pa produžno (skupina D). Četiri (0,8%) RDU su dijagnosticirane u vikrilskoj skupini: jedna (0,16%) u skupini A, jedna



Slika 2. *Stanjeno područje ožiljka u 39. tjednu trudnoće*

Figure 2. *Thinned scar area in the 39th week of pregnancy*



Slika 3. *Ista ispitanica. Klinasti defekt nakon vaginalnog poroda (strelica)*

Figure 3. *The same case. Wedge defect after vaginal delivery (arrow)*



Slika 4. *Ista ispitanica. Uredan nalaz sedmog dana nakon vaginalnog poroda*

Figure 4. *The same case. Normal finding on the seventh day after vaginal delivery*

(0,3%) u skupini B, jedna (0,52%) u skupini C i jedna (0,35%) u skupini D (tablica 4.).

Od 1983. do 1987. RDU su dijagnosticirane manualnom eksploracijom materišta, a od 1988. UZ pregledom predjela ožiljka uterusa.[11] Nakon vaginalnog poroda poslije prethodnog carskog reza 11 RDU je dijagnosticirano manualnom revizijom materišta, a četiri UZ-om. Tahilramaney[16] smatra da je u ovakvim slučajevima riječ o dehiscencijama ožiljka, a ne o »pravim« rupturama uterusa. RDU su liječene histerorafijom, a samo jedna, dijagnosticirana UZ-om, konzervativno (sl. 2., 3. i 4.). Sve su pacijentice nakon CR-a profilaktički primale antibiotike. Nije zabilježen ni jedan slučaj smrti majke i/ili djeteta.

## Rasprava

Uredan porod nakon prethodnog CR-a siguran je dokaz valjanosti ožiljka. Prema podacima iz literature učestalost je vaginalnih poroda nakon prethodnog CR-a vrlo različita: od 10,18% do 90,8%.[17–23] Od siječnja 1983. do prosinca 2001. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KB Split od 93.750 poroda bilo je 7830 (8,35%) CR-ova. Nakon poroda CR-om ponovno je rodilo 2430 (32,2%) ispitanica. U obradu je uključeno 1946 (24,85%) ispitanica koje su zadovoljile postavljene kriterije: 1059 (55%) rodilo je vaginalno, a 887 (45%) ponovljenim CR-om.

Izraz »jednom carski rez uvijek carski rez« u novije se vrijeme sve više napušta. Mnogi porodničari smatraju da izbor opstetričkog postupka treba procijeniti u svakom pojedinom slučaju i gdje god je to moguće težiti spontanom porodu nakon prethodnog CR-a. Kod obveznog poroda carskim rezom ne mogu se izbjeći rupture ožiljka. RDU mogu nastati i na uterusu bez trudova. Postpartalni je tijek nakon vaginalnog poroda u odnosu na porod CR-om rjeđe praćen komplikacijama.[24–28] Time je pokusni porod nakon prethodnog carskog reza brzo prihvaćen kao alternativna metoda rutinskoj primjeni elektivnoga ponovljenog CR-a i postao vrijedan test valjanosti ožiljka nakon prethodnog istmičnog poprečnog CR-a. Poslijeoperacijski febrilitet ne utječe značajnije na integritet ožiljka.[29–32] Vremenski interval između prvog CR-a i ponovljenog poroda nakon prethodnog carskog reza prema nekim studijama utječe na kvalitetu ožiljka,[32] dok se u drugim studijama ta povezanost ne nalazi.[33] Profilaktička primjena antibiotika ne utječe na cijeljenje uterotomije.[34]

Oprezna primjena Syntocinona i/ili prostaglandina, kao i kod vaginalnog poroda bez ožiljka uterusa, ne utječe na učestalost RDU.[36–45]

Značajno manja učestalost uspješnog vaginalnog poroda i veći rizik za majku i dijete primijećeni su pri indukciji poroda kod uterusa s ožiljkom[46–52] te kod poroda makrosomnog djeteta, teškog više od 4000 g,[53] iako se u nekim studijama navodi da učestalost RDU ne ovisi o težini djeteta.[54–56]

Kirurška tehnika je najvažniji faktor koji određuje budući integritet ožiljka.[29–32,34] Većina dehiscencija započinje u operacijskoj sali kod zatvaranja uterotomije, a razvije se za vrijeme puerperija.

Dvije su kirurške tehnike poprečne incizije donjeg uterinog segmenta:

1. Incizija nožem, na ograničenome mjestu u sredini donjeg uterinog segmenta, nakon što se presijecanjem plike vezikouterine i prepariranjem u subperitonejskom rahlom vezivnom tkivu potisne mokraćni mjehur prema dolje i prikaže prednja ili kirurška strana donjeg uterinog segmenta. Nakon toga se kažiprstima, poput kuka, lučno produži incizija razdvajanjem mišićnih niti do ruba uterusa, odnosno do željene dužine.[57–60]
2. Da bi se dobili glatki rubovi operacijske rane i smanjila mogućnost prskanja stijenke uterusa, skalpelom se napravi poprečna lučna incizija u čitavoj dužini u dubini do 2/3 debljine stijenke uterusa. Uterotomija se kompletira kažiprstima, poput kuka, prateći liniju incizije učinjene skalpelom.[61–64] Ova je tehnika primjenjivana u našoj studiji.

Jednoredni višeslojni šav koji zahvaća serozu i mišić crijeva a izbjegava sluznicu, odavno se primjenjuje u kirurgiji. Primjenu ovih šavova detaljno su opisali Vinzenz Czerny (1842–1894), kirurg iz Heidelberga i Antoine Lembert (1802–1894), kirurg iz Francuske.[65]

Kod jednorednog šivanja rabi se Czernyjeva metoda šivanja, dok se kod dvorednog prvi red postavlja po Czernyju, a drugi po Lembertu.[65]

Stavovi u odnosu na najbolji način šivanja uterotomije su neujednačeni, pa se u različitim studijama navode različiti načini šivanja: jednoredno,[7,8,57,64,66–70] jednoredno produžno,[71–74] dvoredno pojedinačno,[75,76] dvoredno pojedinačno pa produžno,[77] dvoredno produžno,[78] jednoredno ili dvoredno,[2,5,79–81] dok neki autori primjenjuju kirurške staplere za šav uterotomije.[82]

Različiti su i stavovi u odnosu na materijal koji se primjenjuje pri šivanju. U nekim se studijama rabi ketgut,[69] a u drugima Dexon[70] ili Vicryl.[71]

Zuidema i sur.[5] šivali su uterotomiju u 273 CR-a krom-ketgutom, a u 302 Vicrylom. Nakon sljedećeg poroda našli su u vikrilskoj skupini četiri puta veću učestalost RDU nego u skupini šivanoj krom-ketgutom (4,6%:1,2%).[5]

Prema podacima iz literature, učestalost RDU varira od 0,2% do 1,5%.[2,56,83]

U ovoj studiji na 1946 poroda nakon CR-a bilo 15 (0,8%) RDU. Kod 9 (7,2%) RDU u prethodnom CR-u uterotomije su šivane ketgutom dvoredno pojedinačno pa produžno, a kod dvije (1,7%) dvoredno pojedinačno. Ni jedna RDU nije registrirana u rodilja kod kojih su uterotomije šivane ketgutom jednoredno pojedinačno. U ketgutskoj skupini kod šivanja uterotomije dvoredno pojedinačno pa produžno nalazimo 4 puta češće RDU u odnosu na šivanje dvoredno pojedinačno (7,2%: 1,7%). U deksonskoj skupini nije registrirana ni jedna RDU bez obzira na način šivanja: jednoredno pojedinačno, dvoredno pojedinačno ili dvoredno pojedinačno pa produžno. U vikrilskoj skupini su dijagnosticirane četiri (0,8%) RDU: jedna (0,16%) u skupini A, jedna (0,30%) u skupini B, jedna (0,25%) u skupini C i jedna (0,2%) u skupini D. RDU su 13 puta češće dijagnosticirane u ketgutskoj skupini u odnosu na vikrilsku skupinu (3,6%:0,28%). Cijeljenje kirurške rane znakovito ovisi o izboru incizije, tehnici šivanja i izboru materijala za šivanje. Kirurg Josef Lister, otac antisepse, uveo je 1868. godine u kiruršku tehniku žice od ovčjih crijeva dezinficirane karbolnom kiselinom.[65] Tako je nastao današnji ketgut. Ketgut je organski resorptivni materijal koji se razgrađuje djelovanjem enzima kisele proteaze, izaziva upalu tkiva i katkad alergijske reakcije. Vicryl je polimer glikolne i mliječne kiseline u omjeru 9:1. Idealan materijal za šivanje ne sadržava bjelančevine, monofilamentne je i pseudofilamentne strukture. U čitavoj je dužini konca, kao i čvorovima podjednake vlačne čvrstoće. Podatan je za rukovanje. Implantiran u tkivo ne bubri i nema kapilariteta. Provlačenjem kroz tkivo ne izaziva trenje. Izaziva minimalnu reakciju tkiva. Razgrađuje se hidrolizom, vremenski se razgrađuje i nije skup. Dexon i Vicryl se približavaju tom idealu.[65]

## Zaključak

Cijeljenje rane uterotomije pri CR-u značajno ovisi o načinu šivanja i upotrijebljenom materijalu. Smatramo da je cijeljnje operacijske rane najbolje kod šivanja uterotomije jednoredno pojedinačno uz upotrebu Dexona i Vicryla. Najlošije je cijeljnje rane kod šava uterotomije ketgutom dvoredno pojedinačno pa produžno.

LITERATURA


1. *Frković A.* Carski rez – restrikcija ili liberalni pristup. XIX. perinatalni dani. Zagreb 2002;100–2.
2. *Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD.* Williams Obstetrics 21st ed. McGraw-Hill. New York 2001, str. 537.
3. *Dražančić A.* Carski rez u Hrvatskoj. XIX. perinatalni dani. Zagreb 2002; 103–11.
4. *Banović I, Vulić M, Banović V, Tadin I, Roje D, Vulić R.* Carski rez i perinatalni mortalitet. XIX. perinatalni dani. Zagreb 2002;120–3.
5. *Zuidema L, Elderkin R, Cook C, Jelsema R.* Is Vicryl suture of uterine wounds associated with more dehiscence? Am J Obstet Gynecol 1996; 174–357.
6. *Đelmiš J, Barišić D, Strelec M.* Manualna eksploracija materišta poslije vaginalnog porođaja u žena s prethodnim carskim rezom. Med An 1996; 16:181–4.
7. *Salamon S.* Jednoslojno ekstraendometrijalno šivanje stijenke uterusa kod carskog reza (Disertacija). Sarajevo: Medicinski fakultet Sveučilišta u Sarajevu; 1976. str. 1–119.
8. *Šestanović Ž.* Primjena jednorednog pojedinačnog šava kod transperitonealnog istmičnog poprečnog carskog reza (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1990, str. 1–256.
9. *Šestanović Ž, Boschi S, Tomić S.* Cervikohisterografija u procjeni ožiljka uterusa nakon carskog reza. Gynaecol Perinatol 1999;133–9.
10. *Šestanović Ž, Banović I, Tadin I, Bakotin J, Tomić S.* Histološka procjena valjanosti ožiljka uterusa nakon carskog reza. Gynaecol Perinatol 2000;9: 125–31.

11. *Šestanović Ž, Mimica M, Banović I i sur.* Ultrazvuk u procjeni ožiljka uterusa nakon carskog reza. Gynaecol Perinatol 2001;10(4):161–7.
12. *Petrikovsky BM.* Endoscopic assessment of the integrity of the postcesarean uterine wall before a trial a labor. Transcervical endoscopy registry. J Reprod Med 1994;39:464–6.
13. *Šimić S.* Endoskopske metode u ginekologiji i perinatologiji. U: Kurjak A i sur, ur. Ginekologija i perinatologija I. Varaždinske Toplice: Golden time; 1995; str. 601–630.
14. *Hebisch G, Kirkinen P, Haldemann R, Pako E, Husch R.* Vergleichende Uterussuchung am unteren Uterinsegment nach Sectio cesarea mittels Ultraschall und Magnetresonanztomographie. Ultraschall in Med 1994; 15:112–4.
15. *Dickle O, Kucukler C, Pirnar T, Erata Y, Posaci C.* Magnetic resonance imaging evaluation of incision healing after cesarean sections. Eur Radiol 1997;7:31–4.
16. *Tahilramaney MP, Bouscher M, Eglington GS, Beall M, Phelan JP.* Previous Cesarean Section and Trial of labor. J Reprod Med 1984;29:17–21.
17. *Colla F, Colla G, Alba E, Grio R.* Considerazioni attuali sull' assistenza al parto delle donne con progresso taglio cesareo. Minerva Ginecologica 2001;53(1):21–7.
18. *el-Mansouri A.* Delivery in the presence of cicatricial uterus. Apropos of 150 cases. Rev Fr Gynecol Obstet 1994;89(12):606–12.
19. *Blanchette H, Blanchette I, McCabe J, Vincent S.* Is vaginal birth after cesarean safe? Experience at community hospital. Am J Obstet Gynecol 2001;184(7):1478–84.
20. *Raynor BD.* The experience with vaginal birth after cesarean delivery in same rural community practice. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:60–2.
21. *Ralph G, Wessel J, Lichtenegger W, Schorer P.* Geburtsleitung bei Zustand nach Kaiserschnitt. Z Geburtsh u Perinat 1989;193:188–92.
22. *Hibbard JU, Ismail MA, Wang Y, Te C, Karrison T, Ismail MA.* Failed vaginal birth after cesarean section: how risky is it? I. Maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 2001;184(7):1361–71.
23. *Khan KS, Rizvi A.* The partograph in the management of labor following cesarean section. Int J Gynaecol Obstet 1995;50(2):151–7.
24. *Cosson M, Dufour P, Nayama M, Vinatier D, Monnier JC.* Obstetricial prognosis of the post-cesarean uterus. 641 cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris 1995;24(4):434–9.
25. *Neuhaus W, Bauerschmitz G, Gohring U, Schmidt T, Bolete A.* Das Risiko der Uterusruptur nach vorausgegangenem Kaiserschnitt eine Analyse von 1086 Geburten. Zentralblatt fur Gynäkologie 2001;123(3):148–52.
26. *Kolben M.* Geburtshilfliche Aspekte bei Zustand nach Sectio caesarea. Geburtsh. u. Frauenheilk 1993;53:829–34.
27. *Plotz EJ.* Geburtsleitung nach vorausgegangenem Kaiserschnitt. Gynäkologe 1974;7:116–21.
28. *Plotz EJ.* Vaginale Entbindung nach vorausgegangenem Kaiserschnitt. Gynäkologe 1986;19:1–2.
29. *Rosenzweig E, Bačić M, Stoiljković Č.* Rađanje nakon prethodno izvršenog carskog reza. Rad Med Fak Zagreb 1962;10:223–39.
30. *Rosenzweig E, Bačić M, Stoiljković Č.* Ruptura uterusa na ožiljku iza carskog reza. Rad Med Fak Zagreb 1964;12:51–69.
31. *Flamm BL, Lim OW, Jones C, Fallon D, Newman LA, Mantis K.* Vaginal birth after cesarean section: Results of a multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1079–84.
32. *Delarue T, Pele P.* Prevention des ruptures et preruptures des uterus anterieurement cesarises. J Gyn Obst Biol Repr 1981;10:259–67.
33. *Wesswel J, Ralph G, Lichtenegger W, Schorer P.* Spezielle geburtshilfliche Probleme der Geburtsleitung bei Zustand nach Sectio. Z Geburtsh u Perinat 1989;193:134–8.
34. *Dražančić A, Orešković S.* Prevencija infekcija kod carskog reza. Gynaecol Perinatol 1994;3(suppl1):83–7.
35. *Dražančić A.* Osjetljivost miometrija i sazrijevanje cerviksa uterusa u trudnoći. Gynaecol Perinatol 2001;10(1):21–9.
36. *Đelmiš J, Bojanić D.* Porođaj nakon prethodnog carskog reza. Jugoslav ginekol perinatol 1986;26(3–4):73–7.
37. *Meehan FP, Nagani IM.* Rue rupture of the Caesarean section scar (a 15 year review, 1972–1978). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;30: 129–35.
38. *Phelan JP, Ock Ahn M, Diaz F, Brar HS, Rodriges MH.* Once a Cesarean, Always a Cesarean? Obstet Gynecol 1989;73:161–5.
39. *Farmer RM, Kirschbaum T, Potter D, Srong TH, Medearis AL.* Uterine rupture during trial a labor after previous cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1991;165:996–1001.
40. *Beckleay S, Gee H, Newton JR.* Scar rupture in labour after previous lower uterine segment section: the role of uterine activity measurement. Br J Obstet Gynaecol 1991;88:265–9.
41. *Haddad S, Maria B.* L'accouchement des femmes ayant un uterus cicatriciel. Presse Med 1996;25(17):813–7.
42. *Guzman-Sanches A, Alfaro-Alfaro N, Perez-Garcia JF, Martin de Alba A.* Trying vaginal delivery in 1000 patients with previous cesarean section in the Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. Ginecol Obstet Mex 1998; 66:325–9.
43. *Rayburn WF, Gittens LN, Lucas MJ, Gall SA, Martin ME.* Weekly administration of prostaglandin E2 gel compared with expectant management in women with previous cesareans. Prepidl Gel Study Group. Obstet Gynecol 1999;94(2):250–4.
44. *Choy-Hee L, Raynor BD.* Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2001;184(6): 1115–7.
45. *Goetzl L, Shipp TD, Cohen A, Zelop CM, Repke JT, Liberman E.* Oxytocin dose and the risk of uterine rupture in trial of labor after cesarean. Obstet Gynecol 2001;97(3).
46. *Finley BE, Gibbs CE.* Emergent cesarean delivery in patients undergoing a trial of labor with transverse lower-segment scar. Am J Obstet Gynecol 1986;155:936–9.
47. *Eden RD, Parker RT, Gall SA.* Rupture of the pregnant uterus: A 53-Year Review. Obstet Gynecol 1986;68:671–74.
48. *Rageth JC, Juzi C, Grossenbacher H.* Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. Swiss Working Group of Obstretic and Gynecologic Institutions. Obstet Gynecol 1999;93(3):332–7.
49. *Raskin KS, Dachauer AL, Rayburn WF.* Uterine rupture after use a prostaglandin E2 vaginal insert during vaginal birth after cesarean. A report of two cases. J Repr Med 1999;44(6):571–4.
50. *Hill DA, Chez RA, Quinlan J, Fuentes A, LaCombe J.* Uterine rupture and dehiscence associated with intravaginal misoprostol cervical ripening. Journal of Reproductive Medicine 2000;45(10):823–6.
51. *Zelop CM, Shipp TD, Cohen A, Repke JT, Lieberman E.* Trial of labor 40 weeks gestation in women with prior cesarean. Obstet Gynecol 2001;97 (3):391–3.
52. *Sims EJ, Newman RB, Hulsey TC.* Vaginal birth after cesarean: to induce or not to induce. Am Obstet Gynecol 2001;184(6)1122–4.
53. *Aboulfalah A, Abbassi H, El Karroumi E et al.* Accouchement du gross bebe sur uterus cicatricial: la place de l'eprevue uterine. J Gyn Obs Biol Repr 2000;29(4):409–13.
54. *Nguyen TV, Dinth TV, Suresh MS, Kinch RAH, Anderson GD.* Vaginal Birth After cesarean section at the University of Texas. J Reprod Med 1992;37(10):880–2.
55. *Leung AS, Farmer RM, Leung EK, Medearis AL, Paul RH.* Risk factors associated with uterine rupture during trial of labor cesarean delivery: A case-control study. Am J Obs Gyn 1993;168:1358–63.
56. *Diaz SD, Jons JE, Seryakov M, Mann WJ.* Uterine rupture and dehsicence: ten-year review and case-control study. South Med J 2002;95(4): 431–5.
57. *Kaser O, Ikle FA, Hirsch HA.* Atlas der gynäkologischen Operationen. 4. izd. Stuttgart: Thieme 1983;8.1.
58. *Martius G, Frank HD, Schachinger H, Spann W.* Geburtshilflichperinatologische Operationen. Stuttgart: Thieme, 1986:196.
59. *Myerscough PR.* Munro Kerr's Operative Obstetrics. 10. izd. London: Bailliere Tindall, 1982:295.
60. *Phelan JP, Clark SL.* Caesarean delivery. The transperitoneal Approach. U: Phellan JP, Clark ur. Cesarean Delivery. New York: Elsevier. 1988;201–18.
61. *Greenhil JP, Friedman EA.* Biological Principles and Modern Practice of Obstretics. Philadelphia: WB Saunders, 1974:787.
62. *Kamina P.* Anatomical Bases of Inferior Segment Cesarean Sections. Anatomica Clinica 1978;1:199–203.
63. *Koppel E, Strzyk B, Zbieszck J.* Kaiserschnitt mit Anwendung einschichtiger transistmicher Uterusnaht. Zbl Gynekol 1983;105:1522–5.
64. *Racinet C, Favier M.* La cesarienne. Paris: Masson, 1984:63.
65. *Nocherman PF.* Die chirurgische Naht. 4. izd. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1992;1–246.
66. *Klug W, Mayer HG, Hohlweg Th.* Die Bedeutung der Operationstechnik bei der Verhutung infektiöser Komplikationen nach Kaiserschnitt. Zbl Gynäkol 1986;108:1046–52.
67. *Hillemanns HG.* Zur Operationstechnik der Schnittentbindung. Geburtsh u Frauenheilk 1987;47:117–20.
68. *Tischendorf D.* Die einschichtige Uterusnaht bei Sectio caesarea. Geburtsh u Frauenheilk 1987;47:117–20.
69. *Iankov M.* Single-layer or double layer suturing of the uterine incision in cesarean section? Akusherstvo i Ginekologiia. 1999;38(3):10–3.
70. *Mema KR, Johanson R.* Techniques for performing caesarean section. Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2001;15(1): 17–47.
71. *Jelsema RD, Wittingen JA, Vander Kolk KJ.* Continuous, Nonlocking, Single-Layer repair of the Low Transverse Uterine Incision. J Reprod Med. 1993;38:393–6.
72. *Holmgren G, Sjoholm L, Stark M.* The Misgav Ladach method for cesarean section: method description. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1999;78(7):615–21.
73. *Zienkowicz Z, Suchocki S, Slebeda H, Bojarski M.* Cesarean section by the Misgav Ladach with the abdominal opening surgery by the Joel Cohen method. Ginekologia polska 2000;71(4):284–7.
74. *Ferrari AG, Frigerio L, Candotti G et al.* Can Joel-Cohen incision and single layer reconstruction reduce cesarean section morbidity? International Journal of Gynaecology Obstretrics 2001;72(2):135–43.
75. *Šimić S.* Operativna tehnika carskog reza. U: Bregun-Dragić N, ur. Carski rez. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1987:17–30.

76. *Lyon JB, Richardson AC.* Careful surgical technique can reduce infectious morbidity after cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1987;157:557–2.
77. *Howkins J, Hudson CN.* Shaw's textbook of operative gynecology. 4. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone 1977:135.
78. *Burchel CR.* Cesarean section. U: Iffy Lc, ur. Operative perinatology. New York: Macmillan, 1994;706–29.
79. *Hauth JC, Owen J, Davis RO.* Transverse uterine incision closure: One versus two layers. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1108–11.
80. *Rayburn WF, Schwartz WJ.* Refinements in performing a cesarean delivery. Obstet Gynecol Surv 1996;51(7):445–51.
81. *Pschyrembel W, Dudenhasen JW.* Praktische Geburtshilfe 16. Auflage Walter de Gruyter. Berlin-New York 1989;469–479.
82. *Martens MG.* Reduction of infectious morbidity with uterine stapling device. Advances in Therapy 1990;7(2):105–8.
83. *Khanam RA, Khatun M.* Ruptured uterus: an ongoing tragedy of motherhood. Bangladesh Med res Counc Bull 2001;27(2):43–7.

# SINDROM IZNENADNE DOJENAČKE SMRTI (SIDS) U REPUBLICI HRVATSKOJ

## SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME (SIDS) IN THE REPUBLIC OF CROATIA

SANDRA KRALIK, JOSIP GRGURIĆ, URELIJA RODIN*

**Deskriptori:** Iznenadna smrt dojenčadi – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** U svom smo radu analizirali pojedine epidemiološke čimbenike iznenadne smrti dojenčadi: spol, dob i etničku pripadnost dojenčeta, zemljopisnu i kalendarsku distribuciju smrti, socioekonomske uvjete, dob, bračnost i zaposlenost majke. Koristili smo se dostupnim *statističkim izvješćima o smrti* i *potvrdama o smrti* za 22 dojenčeta od ukupno 24 zabilježena slučaja iznenadne smrti dojenčadi u 2000. i 2001. godini u Republici Hrvatskoj. Bilo je 11 dječaka i 11 djevojčica, uz najveću učestalost smrti od 2. do 4. mjeseca života (ukupno 14 slučajeva), što odgovara podacima iz strane literature. Čak 9 majki je bez ikakva obrazovanja ili imaju završeno samo nekoliko razreda osnovne škole, dok ni jedna nije imala visoku stručnu spremu. Trećina iznenadno umrle dojenčadi rođena je u izvanbračnoj zajednici.

**Descriptors:** Sudden infant death – epidemiology; Croatia – epidemiology

**Summary.** We have analyzed certain epidemiological factors of sudden infant death syndrome (sex, age and infant's nationality, geographic and calendar death distribution, socio-economic conditions, age, marital status and mother's employment). Available *statistics reports and death certificates* for 22 from the total of 24 registered cases of sudden infant death syndrome during 2000 and 2001 in the Republic of Croatia have been used. There were 11 boys and 11 girls, with a peak incidence of SIDS from 2–4 months of age (total of 14 cases), which is consistent to the international references. As many as 9 mothers have no education or have finished only several grades of primary school, but not a single mother has academic degree. A third of the infants were born in the illegitimate families.

Liječ Vjesn 2003;125:251–254

Sindrom iznenadne dojenačke smrti (engl. *Sudden infant death syndrome – SIDS*) u našoj je literaturi uvriježen termin, ali je potrebno preporučiti upotrebu termina iznenadna smrt dojenčeta kao hrvatski sinonim za SIDS. Iznenadna smrt dojenčeta definira se kao iznenadna i neočekivana smrt u prethodno zdravog dojenčeta, uzrok koje se detaljnim kliničkim pregledom i obdukcijom ne uspije utvrditi. U razvijenim je zemljama to vodeći uzrok smrti dojenčadi nakon novorođenačkog razdoblja, s prevalencijom od 0,5 do 2 na 1000 živorođenih. Etiologija još ostaje nerazjašnjena, uz nekoliko poznatih rizičnih čimbenika i stanja. Incidencija pokazuje karakterističnu vršak u razdoblju od 2. do 4. mjeseca života,[1] nakon čega se opasnost od iznenadne smrti značajno smanjuje. U Hrvatskoj je 2000. godine registrirano 15 slučajeva, dok je 2001. bilo 9 slučajeva, pri čemu se nakon kratkog porasta registriranih slučajeva tijekom 1999. (5,4%) i 2000. (4,6%), bilježi relativno nizak udio u ukupnom dojenačkom mortalitetu u Republici Hrvatskoj od 2,9 na 100 umrle dojenčadi u 2001. (tablica 1). Iz tablice je vidljivo da je udio SIDS-a u dojenčakom mortalitetu u proteklih sedam godina značajno smanjen, jednako tako se uočava i stalni trend pada dojenačkog mortaliteta u kojem SIDS i dalje zauzima važno mjesto. Međutim, ne možemo govoriti o padu incidencije SIDS-a kod nas, jer prema preliminarnim podacima za 2002. godinu imamo zabilježenih 12 slučajeva. Ostaje pitanje je li relativno veći broj registriranih slučajeva tijekom 1995. možda posljedica nepovoljnih socioekonomskih uvjeta (rat), velikog broja prognanih i izbjeglih u Republici Hrvatskoj.

Rizični čimbenici i stanja kao što su spavanje na trbuhu,[2] dob 2–4 mjeseca, muški spol, zloporaba alkohola i kave tijekom trudnoće, premekano uzglavlje, pregrijavanje prostorije, pasivno pušenje, spavanje u krevetu s roditeljem/ima, učestalo bljuckanje ili povraćanje i nedonošenost opisani su i iscrpno proučeni. Također je nedvojbeno dokazana povezanost s iznenadnom smrti dojenčadi kod pušenja u okolini djeteta – osobito pušenje majke tijekom trudnoće, niske porođajne težine – osobito ispod 2500 g i hranjenja bočicom, pri čemu se relativni rizik povećava 2,83 puta ako je dijete od prvog dana života hranjeno bočicom.[1,3] Brojne studije upućuju na značajnu po-

* **Zavod za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Klinika za dječje bolesti Zagreb** (Sandra Kralik, dr. med.), **Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Grgurić, dr. med.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (Urelija Rodin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Kralik, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Primljeno 9. siječnja 2003., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

Tablica 1. *Udio SIDS u dojenačkom mortalitetu u Republici Hrvatskoj*
Table 1. *Proportion of SIDS in infant mortality in the Republic of Croatia*

| Godina Year | Broj živorođenih No. liveborn | Stopa dojenačke smrtnosti Rate per 1000 livebirths | SIDS | Udio SIDS % SIDS |
|---|---|---|---|---|
| 1995. | 50.182 | 8,9 | 21 | 4,7 |
| 1996. | 53.811 | 8,0 | 18 | 4,2 |
| 1997. | 55.501 | 8,2 | 13 | 2,8 |
| 1998. | 47.068 | 8,2 | 11 | 2,8 |
| 1999. | 45.179 | 7,7 | 19 | 5,4 |
| 2000. | 43.746 | 7,4 | 15 | 4,6 |
| 2001. | 40.993 | 7,7 | 9 | 2,9 |

Izvor podataka: HZJZ, Ljetopis: Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2001. i 2000. godinu. Stanovništvo i vitalni događaji, str. 35.
Source of information: Croatian National Institute of Public Health, Yearbook: Croatian Health-statistic 2001 and 2000. Population and Vital Parameters, p 35.

vezanost iznenadne smrti dojenčadi s dobi majke i višestrukim paritetom,[3] trajanjem poroda ≥16 sati,[4] kratkim intervalom između dviju trudnoća,[5] infekcijama urinarnog trakta u majke,[1,6] preeklampsijom[7] te većom učestalosti u hladnim mjesecima tijekom godine.[3] U radu L'hoir MP i sur.[8] opisana je učestalija pojava sisanja palca i loš socioekonomski status te niži stupanj obrazovanja, nezaposlenost i slaba dostupnost zdravstvene skrbi[9] u dojenčadi sa SIDS-om.

Brojne studije pokušavaju utvrditi etiološku povezanost iznenadne dojenačke smrti s različitim čimbenicima kao što su infekcija H. pylori, sadržaj magnezija u prehrani trudnica i usporeni proces mijelinizacije središnjeg živčanog sustava.[10–12]

Povezanost učestalosti SIDS-a sa spavanjem dojenčeta na trbuhu, dokazana epidemiološkim studijama, pokrenula je brojne kampanje i programe koji su rezultirali značajnim smanjenjem incidencije SIDS-a u populaciji SAD-a. Brojne studije kao mogući uzrok navode suženje i opstrukciju gornjih dišnih putova. Poznata je činjenica da tijekom spavanja dolazi do relaksacije faringalnih mišića, osobito u REM-fazi spavanja, čime je olakšano suženje i kolaps gornjih dišnih putova u inspiriju,[13] koje se smatra odgovornim za nastanak opstruktivne apneje u spavanju. Patofiziologija nastanka opstruktivne apneje u spavanju još nije potpuno razjašnjena, ali se smatra da je mlada dojenčad osobito osjetljiva zbog nesposobnosti jednostavne promjene položaja, anatomski uskih dišnih putova, veće sklonosti njihovu kolapsu, smanjenog mišićnog tonusa tijekom sna[14] te nezrelosti fizioloških mehanizama kontrole respiracije, koji relativnu maturaciju razviju krajem 6. mjeseca života.[1] U radu Tonkin SL i sur.[15] kao najvažnije *vanjske* uzroke opstrukcije gornjih dišnih putova defniraju: previsoki jastuk/uzglavlje zbog kojeg dolazi do fleksije vrata s pomakom čeljusti prema straga i posljedičnom opstrukcijom na razini farinksa; premekani jastuk/uzglavlje koji okružuju veći dio cirkumferencije glave djeteta s mogućnošću vanjske opstrukcije usta ili nosa. Od *unutarnjih* uzroka navode: mali promjer gornjih dišnih putova, kraniofacijalne anomalije, mikrognatiju (bez pridruženih sindroma), relativno velik jezik, laringomalaciju i buđenje iz sna. Dojenčad u koje se registrira neki od navedenih rizičnih čimbenika opstrukcije gornjih dišnih putova ili razvoj apneje zahtijevaju pažljivo praćenje do 6. mjeseca života, kako bi u razdoblju u kojem je incidencija iznenadne smrti najveća (2.–4. mjesec) bila adekvatno monitorirana.

Velika kampanja *»back to sleep«* koju je 1992. pokrenula Američka akademija za pedijatriju rezultirala je značajnim smanjenjem broja dojenčadi sa 70% na 20% koja spavaju na trbuhu, što je dovelo do signifikantnog pada učestalosti SIDS-a za 40%. Iste su godine donesene i preporuke, za koje je potrebno naglasiti da se odnose na zdravu dojenčad u koje zbog određenih kliničkih simptoma nisu potrebne dodatne medicinske intervencije. Navedene preporuke uključuju: spavanje u položaju na leđima, izbjegavanje mekih podloga za spavanje, uzglavlja i jastuka, izbjegavanje spavanja u istom krevetu s roditeljima, izbjegavanje pregrijavanja prostorija i pasivnog pušenja.[16]

U nekoliko je studija[17,18] u dojenčadi s hipoplazijom nucleus arcuatus dokazan statistički značajno veći rizik od iznenadne smrti, zbog neadekvatne funkcije kardiorespiratornog centra u meduli oblongati. Grupa autora predložila je *model triple-risk* koji uključuje: 1) postojeću vulnerabilnost; 2) kritično razdoblje za razvoj homeostatskih mehanizama; i 3) egzogene uzroke. Kao rezultat svoje 15-godišnje studije donose hipotezu o razvojnoj abnormalnosti serotoninergičkih moždinskih putova s posljedičnim nedostatnim protektivnim odgovorom na stanja vitalne ugroženosti (npr. asfiksija, hipoksija, hiperkapnija) u dojenčadi tijekom sna upravo u navedenom vulnerabilnom razdoblju.[17]

U velikoj studiji Platt MW i sur.[19] uspoređivani su epidemiološki i perinatalni čimbenici u skupini SIDS-a i skupini SUDS-a (engl. *SUDS – sudden unexpected death syndrome*) – neočekivana smrt naknadno definiranog uzorka (uglavnom infekcije, nesreće, kongenitalne anomalije, ozljede). U studiji se rabila bodovna skala *Baby Check Scale,* namijenjena roditeljima i liječnicima u procjeni kliničkog stanja dojenčadi do 6. mjeseca života. Roditelji umrle dojenčadi zamijetili su značajno više regurgitacija, kolika, aritmija, slabog napredovanja na težini, nemira, osipa, pospanosti. Također je zamijećeno statistički više epizoda »zamiranja«[20] (engl. *ALTE – apparent life-threatening event*) te značajno više epizoda znojenja i odbijanja hrane u posljednja 24 sata života u skupini djece umrle od SIDS, kao i u skupini SUDS. Osnovna je poruka da postoje neki klinički pokazatelji i znakovi koji upućuju na pojačanu vulnerabilnost određene skupine dojenčadi još na rođenju, tijekom njihova kratkog života i neposredno prije smrti.[1] Isti su pokazatelji i znakovi prisutni i u skupini dojenčadi umrle neočekivano, a u koje se naknadnim dijagnostičkim i obdukcijskim metodama utvrdi uzrok smrti. *Baby Check Scale* osobito je značajna upravo u identificiranju navedene skupine dojenčadi, s posebnim naglaskom na pravilnu procjenu od strane roditelja i liječnika.

Cilj je rada analiza i usporedba poznatih i opisanih rizičnih čimbenika iznenadne smrti dojenčeta s dostupnim podacima u Republici Hrvatskoj tijekom 2000–2001. U svojem smo radu istraživali moguću povezanost pojedinih epidemioloških čimbenika (spol, dob i etnička pripadnost dojenčeta, zemljopisna i kalendarska distribucija smrti, socioekonomski uvjeti, dob, bračnost i zaposlenost majke) s iznenadnom smrti dojenčadi.

## Ispitanici i metode

U skupinu ispitanika uvrštena su 22 dojenčeta u dobi od 7 do 240 dana, umrla u razdoblju od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2001. u Republici Hrvatskoj, pri čemu su nam za 2000. podaci bili dostupni u 13/15 slučajeva, dok je za 2001. dostupnost podataka bila 9/9 slučajeva dojenčadi umrle iznenadnom smrću. Sva djeca umrla su naglo i neočekivano u svom domu i ni jedno dijete nije bilo liječeno zbog stanja ili bolesti koja su odranije poznata kao čimbenik rizika povezan s iznenadnom smrti.

U radu smo se koristili podacima iz *statističkog izvješća o smrti* Državnog zavoda za statistiku i *potvrda o smrti,* koje su ispunjene od nadležnog mrtvozornika koji je utvrdio smrt ili obducenta u slučaju provođenja obdukcije u nadležnoj zdravstvenoj ustanovi. Od ukupno 22 registrirana slučaja, potpuni podaci bili su dostupni za 13-ero umrle dojenčadi, pri čemu su najčešći nedostupni podaci, označeni kao *nepoznato* bili po-

daci o majci. S obzirom na malen uzorak od 22 ispitana slučaja, u obradi podataka koristili smo se histogramskim prikazom (učestalost SIDS-a ovisno o dobi dojenčadi i dobi majke). Učestalost smo ostalih ispitivanih parametara prikazali grafički ili opisno kao *srednja vrijednost±SD.*

## Rezultati

Od ukupno 24 slučaja tijekom 2000. i 2001. godine, dostupna su nam bila 22 (11 dječaka i 11 djevojčica) *izvješća* i *potvrde o smrti.* 8-ero umrle dojenčadi, od čega 2 dječaka i 6 djevojčica pripadalo je romskoj etničkoj skupini, dok je preostalih 14-ero, od čega 9 dječaka i 5 djevojčica bilo hrvatske nacionalnosti. Za skupinu od 21 dojenčeta podaci govore da se 14-ero rodilo u bračnoj, dok se 7-ero rodilo u izvanbračnoj zajednici.

U sva 22 dojenčeta kao uzrok smrti ovlašteni mrtvozornik ili obducent registrirao je iznenadnu smrt dojenčeta (šifra R95.0 prema MKB – X revizija).

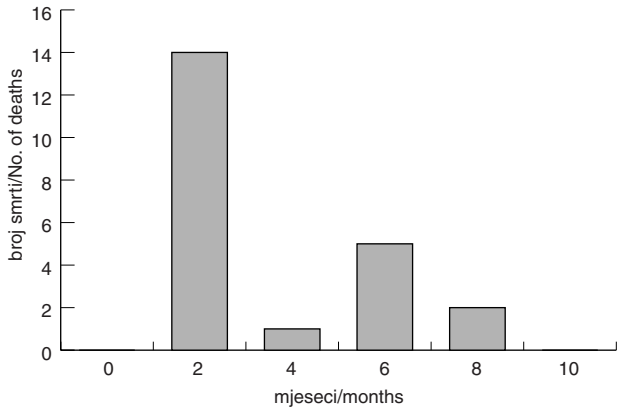
Podaci o mjestu rođenja i smrti dojenčadi govore za 6 slučajeva u Varaždinskoj, po 4 slučaja u Međimurskoj i Zagrebačkoj (uključuje i Grad Zagreb), po 2 u Bjelovarsko-bilogorskoj i Splitsko-dalmatinskoj te po 1 slučaj u Istarskoj, Osječko-baranjskoj, Šibensko-kninskoj i Sisačko-moslavačkoj županiji.

Kalendarska distribucija u promatranoj skupini bilježi 10 slučajeva u jesen, 5 slučajeva u zimskim mjesecima, 4 slučaja u proljeće i samo 3 slučaja tijekom ljetnog razdoblja.

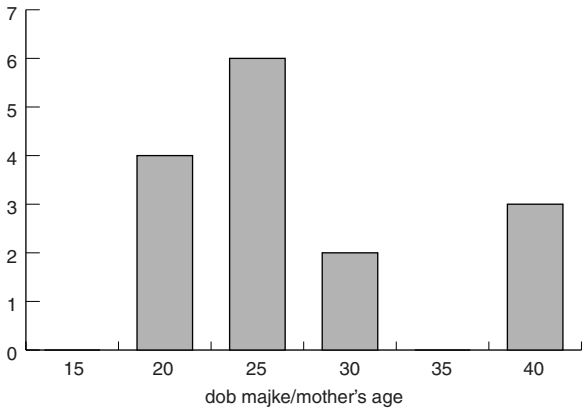
Srednja vrijednost dobi umrle dojenčadi bila je 2,49±2,5 mjeseca, medijan 1,13 mjeseci. Dob dojenčadi govori o najvećoj učestalosti SIDS-a u razdoblju od 2. do 4. mjeseca života. U dobnoj skupini 2 mjeseca zabilježeno je 14 slučajeva, 4 mjeseca – 1 slučaj, 6 mjeseci – 5 i 8 mjeseci – 2 slučaja (ukupno 22) te ni jedan slučaj SIDS-a od rođenja do 2. mjeseca, kao ni nakon 8. mjeseca života (slika 1).

Podaci o dobi i obrazovanju majki bili su dostupni u 15 slučajeva. Slika 2. prikazuje dobnu distribuciju majki umrle dojenčadi, iz kojeg je vidljivo da je većina majki u dobnoj skupini od 20 do 25 godina (ukupno 10) te 2 u dobnoj skupini 30 godina i 3 u dobnoj skupini 40 godina. Srednja vrijednost dobi majki u trenutku rođenja djeteta iznosila je 24,27±6,88 godina, medijan 21,33 godina. Inače, prosječna dob rađanja u Hrvatskoj je u 2001. godini bila 27,3 godine, što upućuje na to da mlađa životna dob majke može biti jedan od rizičnih čimbenika za iznenadnu smrt dojenčeta u našoj zemlji.[21]

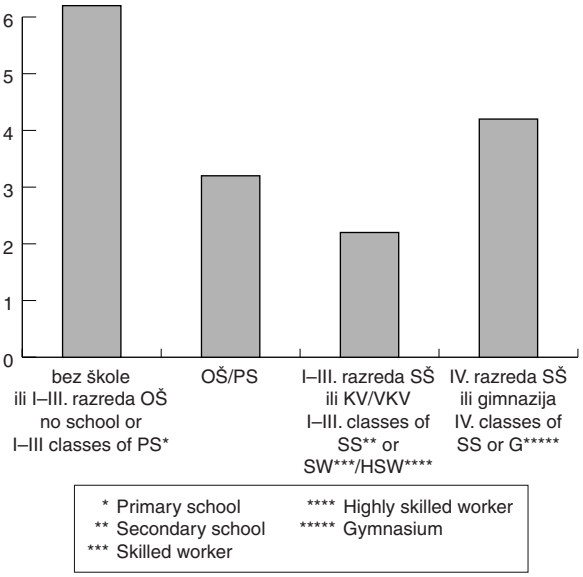
Podaci o sadašnjem zaposlenju majke bili su dostupni u 14 *izvješća,* dok su nedostupni podaci označeni kao *nepoznato.* Stupanj obrazovanja prikazan je na slici 3. gdje se ne bilježi ni jedna majka sa VSS, a čak 9/14 je bez ikakvog obrazovanja ili




Slika 1. *Distribucija smrti prema dobi dojenčadi*
Figure 1. *Death distribution according to infant's age*




Slika 2. *Distribucija smrti prema dobi majke*
Figure 2. *Death distribution according to mother's age*




Slika 3. *Stupanj obrazovanja majke*
Figure 3. *Mother's educational degree*

imaju završeno samo nekoliko razreda osnovne škole. Samo 5 majki je u trenutku smrti dojenčeta bilo u radnom odnosu, a 9 je zabilježeno kao nezaposlena ili uzdržavana osoba. Struktura obrazovanja majki u Hrvatskoj pokazuje da više od 50% majki ima završeno srednje obrazovanje, 9,5% ih je s OŠ, VSS 7,7%, VŠS 3,4%, s nezavršenom OŠ 1,6%, bez OŠ 1,1% i za 24,8% podatak nije poznat.[21]

## Rasprava

S obzirom na to da smo se u radu koristili dostupnim već ranije definiranim obrascima, koji nisu dizajnirani niti namijenjeni istraživačkim studijama ili radovima, iz dobivenih podataka vrlo je teško eksplicitno izvoditi zaključke. *Potvrda o smrti* naime sadržava podatak o tome je li umrla osoba upućena na obdukciju, ali ne i je li obdukcija provedena i koji je nalaz obducenta. Obdukcijski nalaz ostaje u arhivama obducenta i često se ispunjava i više mjeseci nakon smrti, posebice u slučaju čekanja na toksikološki nalaz i histološke pretrage, zbog čega nam nije bio dostupan. Prema nama dostupnim podacima 14/22 umrla dojenčeta bila su upućena na obdukciju.

Stoga smo vođeni idejom prikazivanja sadašnje incidencije SIDS-a u Republici Hrvatskoj, pokušali utvrditi neke rizične

čimbenike i stanja zajednička svim registriranim slučajevima. Nismo uspjeli zabilježiti povezanost spola s iznenadnom smrću, iako se u literaturi kao rizični čimbenik navodi muški spol.

Kao zanimljiv podatak navodimo geografsku distribuciju iznenadne smrti dojenčeta, koja upućuje na relativno velik apsolutni broj umrle dojenčadi u Varaždinskoj županiji, uz napomenu da bi se za potpuniji uvid navedeni podaci trebali normalizirati prema natalitetu i stopama dojenačkog mortaliteta za pojedine županije.

Također smatramo važnim istaknuti i činjenicu da je većina umrle dojenčadi bila romske nacionalnosti, što s obzirom na socioekonomski status, uvjete življenja i stanje zdravstvene skrbi može značajno utjecati na dobivene podatke.

U radu se nismo koristili specifičnim statističkim metodama i testovima, jer smo smatrali da dodatne statističke analize ne bi omogućile donošenje nekih bitnih zaključaka iz navedenih rezultata, a s obzirom na mali broj slučajeva iznenadne smrti.

Iako nam je na raspolaganju bio relativno malen uzorak (ukupno 22 *izvješća i potvrde o smrti*), smatrali smo vrlo korisnim prikazati svoje rezultate, s obzirom na iznimno malen broj radova i literature o SIDS-u u hrvatskoj stručnoj literaturi,[20] a koji su isključivo preglednog karaktera. Neko buduće prospektivno istraživanje koje bi uključilo ciljano anketiranje obitelji umrle dojenčadi, s naglaskom na epidemiološke uvjete obitelji, anamnezu trudnoće i poroda, postnatalne rizične čimbenike, i poseban osvrt na obdukcijski nalaz vjerojatno bi s većom sigurnošću dalo odgovor na niz još nerazjašnjenih dilema koje prate svaki pojedini slučaj iznenadne smrti dojenčadi.

LITERATURA


1. *Kinney HC, Filiano JJ, Harper RM.* The Neuropathology of the Sudden Infant Death Syndrome. A Review. J Neuropathol Exp Neurol 1992;51(2): 115–26.
2. *Douglas TA, Buettner PG, Whitehall J.* Maternal awareness of sudden infant death syndrome in North Queensland, Australia: an analysis of infant care practices. J Paediatr Child Health 2001;37(5):441–5.
3. *Aryayev N, Kukushkin V, Nepomyashcha V.* The significance of ante- and perinatal periods for formation of risk of sudden infant death syndrome. Gin Pol 2001;72:931–9.
4. *Buck GM, Michalek AM, Kramer AA, Batt RE.* Labor and delivery events and risk of sudden infant death syndrome. American Journal of Epidemiology 1991;133:900–6.
5. *Lewak N, Van den Berg B, Beckwith J.* Sudden infant death syndrome risk factors. Prospective data review. Clinics in Paediatrics 1979;18:404–11.
6. *Stewart AJ, Williams Sm, Mitchell EA, Taylor BJ, Ford RP, Allen Em.* Antenatal and intrapartum factors associated with sudden infant death syndrome in the New Zeland Cot Death Study. Journal of Paediatrics and Child Health 1995;31:473–8.
7. Li DK, Soora W. Maternal pre-eclampsia/eclampsia and the risk of sudden infant death syndrome in offspring. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2000;14:141–4.
8. *L'hoir MP, Engelberts AC, van-Well GT, Bajanowski Helweg-Larsen K, Huber J.* Sudden unexpected death in infancy: epidemiologically determined risk factors related to pathological classification. Acta Paediatr 1998;87:1279–87.
9. *Mehanni M, Cullen A, Kiberd B, McDonnell M, O'Regan M, Matthews T.* The current epidemiology of SIDS in Ireland. Ir Med J 2000;93(9):264–8.
10. *Ho GY, Windsor HM, Snowball B, Marshall BJ.* Helicobacter pylori is not the cause of sudden infant death syndrome (SIDS). Am J Gastroenterol 2001;96(12):3288–94.
11. *Caddell JL.* The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). Magnes Res 2001; 14(4):291–303.
12. *Kinney HC, Brody BA, Finkelstein DM, Vawter GF, Mandell F, Gilles FH.* Delayed Central Nerous System Myelination in the Sudden Infant Death Syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 1991;50(1):29–48.
13. *Sauerland EK, Harper RM.* The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. Exp Neurol 1976;55:650–61.
14. *Reed WR, Roberts JL, Thach BT.* Factors influencing regional patency and configuration of the human infant upper airway. J Appl Physiol 1985; 58:635–44.
15. *Tonkin SL, Gunn TR, Bennet L, Vogel SA, Gunn AJ.* A review of the anatomy of the upper airway in early infancy and its possible relevance to SIDS. Early Human Development 2002;66:107–21.
16. American Academy of Pediatrics. Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. Changing Concepts of Sudden Infant Death Syndrome: Implications of Infant Sleeping Environment and Sleep Position. Pediatrics 2000;105:650–6.
17. *Kinney HC, Filiano JJ, White WF.* Medullary Serotonergic Network Deficiency in the Sudden Infant Death Syndrome: Review of a 15-Year Study of a Single Dataset. J Neuropathol Exp Neurol 2001;60(3):100–20.
18. *Matturri L, Biondo B, Suarez-Mier MP, Rossi L.* Brain stem lesions in the sudden infant death syndrome: variability in the hypoplasia of the arcuate nucleus. Acta Neuropathol 2002;104(1):12–20.
19. *Platt MW, Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, Cole TJ, Leach CEA, Berry PJ, Golding J and the CESDI SUDI Research Group.* A clinical comparison of SIDS and explained sudden infant deaths: how healthy and how normal? Arch Dis Child 2000;82:98–106.
20. *Meštrović J.* Sindrom iznenadne smrti dojenčeta i događaj očite životne ugroženosti. Paediatr Croat 1996;40(Suppl.2):57–61.
21. *Rodin U.* Pokazatelji perinatalnih zbivanja prema prijavama poroda u 2001. Gynaecol Perinatol 2002;11(Suppl.2):32–3.


# Vijesti
# News


**21. seminar**

**HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA**

*održat će se u Splitu od 19. do 23. travnja 2004. godine.*

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

| | |
|---|---|
| NEONATOLOGIJA | Moderatori – doc. dr. sc. Miljen Gazdik, dr. sc. Emilja Juretić |
| GENETIKA | Moderator – prof. dr. sc. Davor Begović, doc. dr. sc. Ingeborg Barišić |
| OFTALMOLOGIJA | Moderator – prof. dr. sc. Vjekoslav Dorn |
| SESTRINSKI DIO | Moderatori – doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj, vms. Dragica Beštak |

Škola se održava u prostorijama hotela »MARJAN«

Za sve potrebne informacije: Doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj; Klinika za dječje bolesti, Klinička bolnica Split; 21000 Split, Spinčićeva 1; Tel. 021/556-303; Faks 021/556-590; E-mail: krzelj@kbsplit.hr; www.kbsplit.hr/hpps.htm

# Lijekovi i metode
# Clinical trials

## JE LI TRANSFUZIJA JEDNE DOZE KONCENTRIRANIH ERITROCITA LOŠA KLINIČKA PRAKSA

### IS A SINGLE UNIT OF RED BLOOD CELL TRANSFUSION A BAD CLINICAL PRACTICE

VESNA DEGORICIJA, DRAGICA SOVIĆ, SINIŠA ŠEFER*

**Deskriptori:** Transfuzija eritrocita – metode; Anemija – liječenje

**Sažetak.** Cilj je rada provjera uvriježenog mišljenja da je transfuzija jedne doze koncentriranih eritrocita loša klinička praksa. Retrogradno je analizirana medicinska dokumentacija 148 bolesnika, 76 (51,4%) muškaraca i 72-ju (48,6%) žena; srednje dobi 66,88±14,56 godina koji su primili transfuziju jedne doze koncentriranih eritrocita, liječenih u Klinici za unutarnje bolesti od 1997. do 2000. godine. Srednja vrijednost hemoglobina (Hb) prije transfuzije ($Hb_1$) bila je 85,0±12,0 (mod 78) g/L, s porastom na 96,9±11,8 (mod 90) g/L ($Hb_2$) nakon transfuzije, posljednja izmjerena vrijednost ($Hb_3$) bila je 98,2±13,4 g/L (mod 102) g/L. Šest bolesnika (66,6%) od 9 s padom vrijednosti $Hb_3$ (skupina A) umrlo je, 13 bolesnika (35,1%) od 37 s porastom $Hb_3$<5 g/L (skupina B) i porastom 5–10 g/L (skupina C) umrlo je u toku bolničkog liječenja, za razliku od 7 bolesnika (6,8%) od 102 s porastom $Hb_3$>10 g/L (skupina D). Razlike između vrijednosti $Hb_2$ i $Hb_1$ statistički su se značajno razlikovale od razlika između $Hb_3$ i $Hb_1$ (p=0,001). Između živih i umrlih bolesnika statistički je bila značajna razlika u distribuciji razlika između $Hb_2$ i $Hb_1$ (p=0,028) i $Hb_3$ i $Hb_1$ (p=0,001) prema ishodu bolesti, kao i razlika u smrtnosti žena i muškaraca (p=0,021), bez razlike u distribuciji dobi između žena i muškaraca. 38,4% umrlih bolesnika bilo je iz skupine koronarna bolest i/ili srčana insuficijencija. Statistički su bile značajne razlike između parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ($PaO_2$) kod $Hb_1$ i $Hb_2$ (p=0,0001) i saturacije arterijske krvi kisikom ($SaO_2$) kod vrijednosti $Hb_1$ i $Hb_2$ (p=0,0001). Nema zadane kliničke indikacije za transfuziju jedne doze koncentriranih eritrocita. Odluka o potrebi transfuzije i broju primijenjenih doza krvi, osim apsolutne vrijednosti hemoglobina, određena je etiologijom i trajanjem anemije, sposobnošću kompenzacije smanjenog kapaciteta za transport kisika i potrebama tkiva za kisikom. Najveći broj odluka za transfuziju jedne doze koncentriranih eritrocita bio je ispravan. Naši rezultati potvrđuju da primjena manjeg volumena u transfuziji alogene krvi nije loša klinička praksa.

**Descriptors:** Erythrocyte transfusion – methods; Anemia – therapy

**Summary.** The aim of the study was to determine whether a single unit of red blood cell (RBC) transfusion is a true criterion of poor patient care. Medical records of 148 patients, 76 (51.4%) males, 72 (48.6%) females, mean age 66.88±14.56 years who have received a single unit RBC transfusion at the Department of Medicine in the period from 1997 to 2000 were retrospectively studied. Pretransfusion mean hemoglobin (Hb) value ($Hb_1$) was 85.0±12.0 (mod 78) g/L, increasing to ($Hb_2$) 96.9±11.8 (mod 90) g/L after transfusion and the last measured value ($Hb_3$) was 98.2±13.4 (mod 102) g/L. Six patients (66.6%) of 9 with decrease in $Hb_3$ value (group A) died, 13 patients (35.1%) of 37 with raise in $Hb_3$ level<5 g/L (group B) and 5–10 g/L (group C) died during the hospital stay vs. 7 patients (6.8%) of 102 with $Hb_3$ level raise >10 g/L (group D). The differences between the $Hb_2$ and $Hb_1$ values were significant considerably from the differences between the $Hb_3$ and $Hb_1$ values (p=0.001), as well as the difference in the distribution of differences between $Hb_2$ and $Hb_1$ (p0.028) and $Hb_3$ and $Hb_1$ (p=0.001) according to the disease outcome and the difference in mortality of men and women (p=0.021). 38.4% of the deceased patients were from the group of coronary syndrome and/or heart failure. Statistically significant were the differences between the arterial oxygen tension ($PaO_2$) at $Hb_1$ and $Hb_2$ (p=0.0001), as well as between the arterial oxygen saturation ($SaO_2$) at the $Hb_1$ and $Hb_2$ values (p=0.0001). There is no strict clinical indication for a single unit of RBC transfusion. Determinants of the need and amount of RBC transfusion except hemoglobin value include the etiology and duration of the anemia, the patient's ability to compensate for decreased oxygen carrying capacity and tissue oxygen requirements. The majority of a single unit RBC transfusion was appropriate for the clinical situation. Our data indicate that the use of smaller volumes of allogenic RBC transfusion was not a bad clinical practice.

Liječ Vjesn 2003;125:255–259

Učinkovitost i opravdanost transfuzije jedne doze krvi razmatra se više od 30 godina. Autori koji je ne opravdavaju izvode analogiju s dobrovoljnim davanjem krvi. Nakon davanja 500 mL krvi davatelj se osjeća dobro, iako mogu nastati nuspojave,[1] ponajprije vazovagalne reakcije ovisno o spolu, dobi, težini, krvnom tlaku i pulsu samog davatelja.[2] Promjene u koncentraciji stanica i proteina u krvi su minimalne, bitan je cirkulirajući volumen, uobičajena količina odstranjene krvi može predstavljati oko 17,8% cirkulirajućeg volumena za žene prosječne veličine, odnosno 15,7% volumena za prosječnog muškarca.[1] Između zdravog davatelja i bolesnika razlika je u fiziološkim i patofiziološkim karakteristikama organizma, potonji su osjetljiviji na promjene cirkulirajućeg volumena krvi, koncentraciju hemoglobina u krvi i hipoksiju uzrokovanu anemijom. Izvještaji u literaturi pokazuju trend porasta transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita od 2% 1990. do 5% 1999. godine,[3] a neki autori izvještavaju da je ta učestalost čak 10–

* **Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Medicinskog i Stomatološkog fakulteta »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (mr. sc. Vesna Degoricija, dr. med.; Siniša Šefer, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Odjel za kliničku transfuziju** (mr. sc. Dragica Sović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. dr. V. Degoricija, Jedinica intenzivne skrbi, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 12. srpnja 2002., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

15% ukupnog broja transfundiranih doza.[4] U liječenju operiranih i neoperiranih bolesnika dugi niz godina postoji pravilo primjene najmanje dviju doza koncentriranih eritrocita, vjerojatno zbog volumena: 10 mL/kg TT/ za 70 kg ≈ 700 mL, tj. dvije doze, dok se transfuzija jedne doze smatra lošom (nepotrebnom) kliničkom praksom.

Najčešći razlog za transfuzijsko liječenje je korekcija anemije. Transfuzijom eritrocita prolazno se povećava kapacitet prijenosa kisika u stanju anemične hipoksije uzrokovane akutnim gubitkom krvi ili smanjenjem stvaranja eritrocita. Pojam »transfuzijskog trigera« označava minimalno prihvatljivu vrijednost hemoglobina kod koje treba započeti transfuzijsko liječenje.[5] Dugogodišnja uobičajena praksa u kliničkoj medicini bila je primjena transfuzije eritrocita pri vrijednosti hemoglobina od najmanje 100 g/L i hematokrita 30%. Strah i spoznaja o mogućem prijenosu uzročnika zaraznih bolesti, osobito strah od AIDS-a, doveli su posljednjih desetak godina do konzervativnijeg pristupa u transfuzijskom liječenju bolesnika.[5] Na konferenciji Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH), održanoj 1988. godine, s temom perioperacijske transfuzije eritrocita donesene su nove preporuke za kritičan prag, vrijednost hemoglobina 80 g/L i preporuke za prosudbu transfuzijskog liječenja.[6] U literaturi je malo podataka za neoperirane bolesnike s kroničnim srčanim, plućnim, hematološkim i/ili nefrološkim bolestima o kritičnom pragu, količini i opravdanosti transfuzije s obzirom na osnovnu bolest i hemodinamski status.

## Bolesnici i metode

U vremenu od 1. 1. 1997. do 31. 12. 2000. godine u Klinici za unutarnje bolesti hospitalizirano je 35 814 bolesnika. 2332 bolesnika (6,5%) primilo je transfuziju koncentriranih eritrocita, a 148 (6,3%) bolesnika primilo je transfuziju jedne doze koncentriranih eritrocita. U zadanom razdoblju evidentirani su bolesnici koji su primili transfuziju jedne doze koncentriranih eritrocita, retrospektivnom analizom proučene su njihove povijesti bolesti i ishod bolničkog liječenja. Bolesnici su liječeni na različitim odjelima Klinike za unutarnje bolesti i u Dnevnoj bolnici Zavoda za hematologiju. Indikaciju za transfuziju postavili su nadležni kliničari. Prema osnovnoj bolesti bolesnici su svrstani u 11 podskupina prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB).[7]

Krvne grupe AB0 i Rh-sustava određene su klasičnim metodama. Direktni antiglobulinski test (DAT), indirektni antiglobulinski test (IAT) i križne probe učinjeni su »mikro-gel« metodom tvrtke DiaMed. Tijekom prijetransfuzijskog ispitivanja pregledni testovi imunizacije bili su negativni kod 139 bolesnika (93,9%), a križne probe bile su negativne kod svih bolesnika. Broj krvnih stanica i hemoglobin određeni su automatskim brojačem Coulter-Counter S plus junior u tri navrata: prije transfuzije hemoglobin$_1$ ($Hb_1$), nakon transfuzije hemoglobin$_2$ ($Hb_2$) i na dan prestanka bolničkog liječenja (za umrle bolesnike posljednja izmjerena vrijednost), hemoglobin$_3$ ($Hb_3$), vrijednosti su izražene u g/L. Bolesnici su svrstani u četiri skupine ovisno o porastu vrijednosti hemoglobina nakon transfuzije: skupina A (pad vrijednosti Hb), skupina B (porast Hb<5 g/L), skupina C (porast Hb 5–10 g/L) i skupina D (porast Hb> od 10 g/L).

Opravdanost transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita definirana je porastom bazalne vrijednosti hemoglobina$_1$ ($Hb_1$)>10 g/L nakon transfuzije ($Hb_2$) i održanjem zadovoljavajuće vrijednosti hemoglobina (porast 5–10 g/L i >10 g/L) kod otpusta iz bolnice ($Hb_3$) te gubitkom kliničkih znakova tkivne hipoksije: prestankom stenokardije, regresijom elektrokardiografskih promjena, srčanom rekompenzacijom, porastom parcijalnog tlaka kisika i saturacije kisika u arterijskoj krvi. Retrosternalna bol tipične lokalizacije i trajanja, bilo kao novonastala ili kao dio odranije poznate koronarne bolesti definirana je stenokardijom, a analizirane pridružene elektrokardiografske promjene bile su: elevacija ST-spojnice za 2 mm u najmanje dva odvoda (akutni infarkt srca), horizontalna denivelacija ST-spojnice za 1 mm u najmanje dva odvoda bez anamneze liječenja digitalisom ili više od 5 ventrikularnih ekstrasistola (VES) u bazalnom elektrokardiogramu, bez drugih kliničkih znakova eventualne intoksikacije digitalisom (ishemija miokarda). Maksimalne vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) izmjerene u toku prva 24 sata liječenja određene su standardnim biokemijskim metodama automatskim analizatorom Olympus AU 600 i izražene su u IJ/L 30°C. Parcijalni tlak kisika iz arterijske krvi ($PaO_2$) izmjeren je u kP, kod vrijednosti hemoglobina$_1$ i hemoglobina$_2$ izračunane su saturacije kisika u arterijskoj krvi ($SaO_2$) i izražene u postotcima standardnim metodama aparatom Ciba Corning.

Rezultati su obrađeni statističkim programom »The SAS System for Windows Release 6.12 (SAS Institute Inc. Cary, NC, SAD)«, sumarno su prikazani postotcima s pripadajućim rasponima, aritmetičkim sredinama i pripadajućim standardnim devijacijama, a za varijable za koje je Kolmogorov-Smirnovljev test pokazao nenormalnu distribuciju medijanom i pripadajućim rasponima. Razlike među grupama testirane su $\chi^2$-testom, t-testom i t-testom zavisnih uzoraka. Za razinu značajnosti određen je $p<0,05$.

## Rezultati

Između 148 analiziranih bolesnika podjednako su bili zastupljeni muškarci (n=76, 51,4%) i žene (n=72, 48,6%). Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 66,88±14,56 s rasponom od 21 do 91 godine i s vrijednosti moda 79 godina. Bolesnici su liječeni na raznim odjelima Klinike za unutarnje bolesti s prosječnom duljinom bolničkog liječenja u rasponu od 1 do 51 dana, s medijanom 9 dana. Bolesnici liječeni jedan dan hospitalizirani su u Dnevnoj bolnici Zavoda za hematologiju. Tokom promatranog bolničkog liječenja umrlo je 26 bolesnika (17,6%), a 122 bolesnika (82,4%) otpuštena su kući. Razlozi za bolničko

Tablica 1. *Osnovni pokazatelji bolesnika uključenih u studiju*
Table 1. *Base-line characteristics of the study patients*

| Pokazatelj<br>Characteristic | Broj bolesnika<br>No. of patients (n=148) (%) |
|---|---|
| Muškarci/Male | 76 (51,4) |
| Žene/Female | 72 (48,6) |
| Dob (godine)/Age (years) | 66,8±14,6 |
| Osnovna bolest/History | |
| Gastrointestinalno krvarenje<br>Gastrointestinal bleeding | 41 (27,7) |
| Koronarna bolest i/ili srčana insuficijencija<br>Coronary syndrome and/or heart failure | 39 (26,4) |
| Maligna bolest/Malignancy | 30 (20,3) |
| Hematološka bolest/Hematologic disorder | 19 (12,8) |
| Kronična bubrežna bolest/Chronic renal disease | 10 (6,8) |
| Sepsa/Sepsis | 3 (2,0) |
| Kronična plućna bolest/Chronic respiratory disease | 2 (1,4) |
| Ostalo/Other* | 4 (2,8) |
| Klinički znakovi hipoksije prije transfuzije<br>Clinical signs of hypoxia before transfusion | |
| Bol u prsima/Chest pain | 73 (49,3) |
| EKG promjene/ECG changes | 72 (48,6) |
| Elevacija ST-spojnice/Elevation of ST segment | 10 (6,8) |
| Depresija ST-spojnice/Depression of ST segment | 53 (35,8) |
| ≥5 VES/EKG/≥5 VES/ECG | 9 (6,2) |

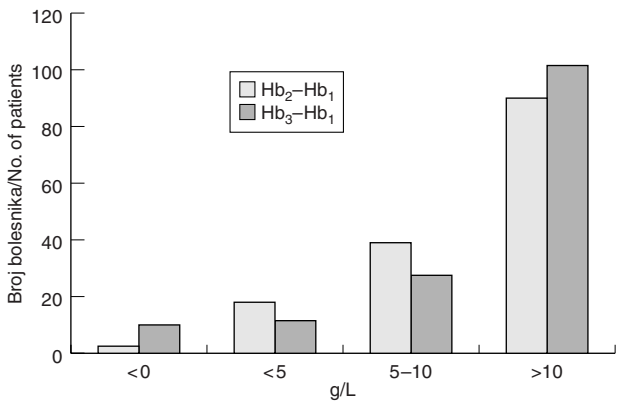
* Ostalo su 4 bolesnika s bolestima klasificiranim u MKB 10[7] s oznakama M, T, O, Y/Other are 4 patients from ICD 10[th] revision[7] class M, T, O, Y

liječenje bili su: gastrointestinalno krvarenje (n=41, 27,7%), koronarna bolest i/ili srčana insuficijencija (n=39, 26,4%), maligne bolesti (n=30, 20,3%), kronične hematološke bolesti (n=19, 12,6%), kronična bubrežna bolest (n=10, 6,8%), sepsa i septički sindrom (n=3, 2,0%), kronična plućna bolest (n=2, 1,4%) te po jedan bolesnik s bolestima klasificiranom u MKB $10^7$ s oznakama M, T, O i Y (n=4, 2,8%), ti su bolesnici svrstani u zajedničku kategoriju ostali, tablica 1.

Zastupljenost pojedinih krvnih grupa AB0 sustava bila je kao i u općoj populaciji: A (n=65, 43,9%), 0 (n=50, 33,8%), B (n=24, 16,2%) i AB (n=9, 6,1%). 125 bolesnika (84,5%) bilo je RhD-pozitivno, 22 bolesnika (14,8%) bila su RhD-negativna, samo 1 bolesnik (0,7%) bio je Rh±D$^u$. 9 bolesnika (6,1%) imalo je pozitivan direktni antiglobulinski test. Kod svih bolesnika primijenjena je na indikaciju nadležnog kliničara jedna doza koncentriranih eritrocita u rasponu od 230 mL do 520 mL, medijan 350 mL. Nije zabilježena ni jedna nuspojava i/ili komplikacija transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita. Transfuzije su primijenjene u rasponu od prvog do trideset i drugog dana liječenja s medijanom drugog dana liječenja.

Srednja vrijednost hemoglobina prije transfuzije ($Hb_1$) bila je 85,0±12,0 (mod 78) g/L, nakon transfuzije ($Hb_2$) 96,9±11,8 (mod 90) g/L i kod otpusta iz bolnice ili u vrijeme smrti ($Hb_3$) 98,2±13,4 (mod 102) g/L, slika 1. Retrosternalna bol zabilježena je kod 73 bolesnika (49,3%), a 72 bolesnika (48,8%) imala su i elektrokardiografske promjene. 10 bolesnika imalo je elevaciju ST-spojnice za 2 mm u najmanje dva odvoda uz kliničku sliku akutnog infarkta srca (6,8%), 53 bolesnika imala su retrosternalnu bol uz horizontalnu denivelaciju ST-spojnice za 1 mm u najmanje dva odvoda (35,8%), a 9 bolesnika imalo je više od 5 VES u bazalnom elektrokardiogramu (6,2%), tablica 1. Maksimalne vrijednosti CPK bile su u rasponu od 12 IJ/L 30°C do 2720 IJ/L 30°C, medijan 52,5 IJ/L 30°C, povišene vrijednosti CPK zabilježene su samo u bolesnika s akutnim infarktom srca. Kod $Hb_2$ samo su 2 bolesnika s akutnim infarktom srca imala još prisutnu retrosternalnu bol.

Nakon transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita kod 3 bolesnika (2,0%), skupina A, registriran je pad vrijednosti $Hb_2$. U skupini B (porast $Hb_2$ manje od 5 g/L) bilo je 17 bolesnika (11,5%), u skupini C (porast $Hb_2$ 5–10 g/L) 38 bolesnika (25,7%) i u skupini D (porast $Hb_2$ više od 10 g/L) 90 bolesnika (60,8%). Analiza omjera vrijednosti $Hb_3$ prema $Hb_1$ pokazala je da smanjenje vrijednosti $Hb_3$ ima 9 bolesnika iz skupine A (6,1%), porast u skupini B 11 bolesnika (7,4%), u skupini C 26 bolesnika (17,6%) i u skupini D 102 bolesnika (68,9%). Razlike između vrijednosti $Hb_2$ i $Hb_1$ statistički su se značajno razlikovale od razlika između vrijednosti $Hb_3$ i $Hb_1$ ($\chi^2$=108,714; df=9; p=0,001), tablica 2. Razlika u distribuciji razlika između $Hb_2$ i $Hb_1$ prema ishodu statistički je bila značajna ($\chi^2$=9,119; df=3; p=0,028), tablica 3, kao i razlika u distribuciji razlika između $Hb_3$ i $Hb_1$ prema ishodu ($\chi^2$=35,012; df=3; p=0,001), tablica 4.




Slika 1. *Porast vrijednosti hemoglobina nakon transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita ($Hb_2$–$Hb_1$) i u zadnjem mjerenju ($Hb_3$–$Hb_1$), (p=0,001)*

Figure 1. *Rise in hemoglobin value after a single unit RBC transfusion ($Hb_2$–$Hb_1$) and in the last measurement ($Hb_3$–$Hb_1$), (p=0.001)*

Tablica 2. *Analiza omjera $Hb_2/Hb_1$ u odnosu prema omjeru $Hb_3/Hb_1$*
Table 2. *The analysis of $Hb_2/Hb_1$ ratio compared to $Hb_3/Hb_1$ ratio*

| Hemoglobin g/L | | $Hb_3/Hb_1$ $Hb_3$↓ | $Hb_3$↑ <5 | $Hb_3$↑ 5–10 | $Hb_3$↑ >10 | Ukupno All |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $Hb_2/Hb_1$ | $Hb_2$↓ (A) | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | $Hb_2$↑ (B) <5 | 2 | 6 | 3 | 6 | 17 |
| | $Hb_2$↑ (C) 5–10 | 1 | 3 | 18 | 16 | 38 |
| | $Hb_2$↑ (D) >10 | 3 | 2 | 5 | 80 | 90 |
| Ukupno/All | | 9 | 11 | 26 | 102 | 148 |

$\chi^2$=108,714; df=9; p=0,001

Tablica 3. *Ishod liječenja prema razlici između $Hb_2$ i $Hb_1$*
Table 3. *Outcome data regarding $Hb_2/Hb_1$ ratio*

| Hemoglobin g/L | | Živi/Alive | Umrli/Dead | Ukupno/All |
|---|---|---|---|---|
| $Hb_2/Hb_1$ | $Hb_2$↓ (A) | 2 | 1 | 3 |
| | $Hb_2$↑ (B) <5 | 12 | 5 | 17 |
| | $Hb_2$↑ (C) 5–10 | 27 | 11 | 38 |
| | $Hb_2$↑ (D) >10 | 81 | 9 | 90 |
| Ukupno/All | | 122 | 26 | 148 |

$\chi^2$=9,119; df=3; p=0,028

Tablica 4. *Ishod liječenja prema razlici između $Hb_3$ i $Hb_1$*
Table 4. *Outcome data regarding $Hb_3/Hb_1$ ratio*

| Hemoglobin g/L | | Živi/Alive | Umrli/Dead | Ukupno/All |
|---|---|---|---|---|
| $Hb_3/Hb_1$ | $Hb_3$↓ (A) | 3 | 6 | 9 |
| | $Hb_3$↑ (B) <5 | 5 | 6 | 11 |
| | $Hb_3$↑ (C) 5–10 | 19 | 7 | 26 |
| | $Hb_3$↑ (D) >10 | 95 | 7 | 102 |
| Ukupno/All | | 122 | 26 | 148 |

$\chi^2$=35,012; df=3; p=0,001

Od 26 umrlih bolesnika 8 su bili muškarci (30,7%) i 18 žene (69,2%). Statistički je bila značajna razlika u smrtnosti između žena i muškaraca ($\chi^2$=5,349; df=1; p=0,021). Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji dobi između žena i muškaraca (t=–0,3517; df=144,5; p=0,7256), kao ni u distribuciji dobi između umrlih žena i muškaraca (t=–1,8271; df=8,7; p=0,1021). Od 26 umrlih bolesnika 10 bolesnika (38,4%) bilo je iz skupine koronarna bolest i/ili srčana insuficijencija, 8 bolesnika (30,7%) imalo je malignu bolest, 5 bolesnika (19,2%) bolovalo je od krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, 2 bole-

Tablica 5. *Ishod liječenja – distribucija skupina bolesti prema MKB 10*[7]
Table 5. *Outcome data according to the ICD 10*[7] *stratified groups*

| MKB 10[7] osnovna bolest<br>ICD 10[7] primary diagnosis | Živi<br>Alive | Umrli<br>Dead | Ukupno<br>All |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinalno krvarenje<br>Gastrointestinal bleeding | 36 (29,5) | 5 (19,2) | 41 (27,7) |
| Koronarna bolest<br>i/ili srčana insuficijencija<br>Coronary syndrome<br>and/or heart failure | 29 (23,7) | 10 (38,4) | 39 (26,3) |
| Maligna bolest/Malignancy | 22 (18,0) | 8 (30,7) | 30 (20,2) |
| Hematološka bolest<br>Hematological disorder | 19 (15,5) | 0 | 19 (12,8) |
| Kronična bubrežna bolest<br>Chronic renal disease | 8 (6,5) | 2 (7,6) | 10 (6,7) |
| Sepsa/Sepsis | 2 (1,6) | 1 (3,8) | 3 (2,0) |
| Kronična plućna bolest<br>Chronic respiratory disease | 2 (1,6) | 0 | 2 (1,3) |
| Ostalo/Other* | 4 (2,8) | 0 | 4 (2,8) |
| Ukupno/All | 122 (100) | 26 (100) | 148 (100) |

$\chi^2$=10,171; df=10; p=0,426 NS
* Ostalo su 4 bolesnika s bolestima klasificiranim u MKB 10[7] s oznakama M, T, O, Y/Other are 4 patients from ICD 10[th] revision[7] class M, T, O, Y

Tablica 6. *Hemoglobin, parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi ($PaO_2$) i saturacija arterijske krvi kisikom ($SaO_2$) prije ($Hb_1$) i nakon ($Hb_2$, $Hb_3$) transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita*
Table 6. *Hemoglobin, $PaO_2$ and $SaO_2$ before ($Hb_1$) and after ($Hb_2$, $Hb_3$) transfusion of a single RBC unit*

| Pokazatelj<br>Parameter | | SV±SD/mean±SD | Mod | Min/Med/Max | p |
|---|---|---|---|---|---|
| $Hemoglobin_1$* | g/L | 85,0±12,0 | 78 | | |
| $Hemoglobin_2$* | g/L | 96,9±11,8 | 90 | | |
| $Hb_2/Hb_1$* | | | | | 0,001 |
| $Hemoglobin_3$* | g/L | 98,2±13,4 | 102 | | |
| $Hb_3/Hb_1$* | | | | | 0,001 |
| $PaO_2/Hb_1$** | kP | 8,33±1,58 | 7,56 | | |
| $SaO_2/Hb_1$** | % | | | 56/92/98 | |
| $PaO_2/Hb_2$** | kP | 9,45±1,27 | 8,23 | | 0,0001 |
| $SaO_2/Hb_2$** | % | | | 67/96/98 | 0,0001 |

* n=148 bolesnika/patients, ** n=88 bolesnika/patients

snika (7,6%) liječena su zbog sepse i 1 bolesnik (3,8%) liječen je zbog kronične plućne bolest. Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji umrlih bolesnika prema stratificiranim skupinama ($\chi^2$=10,171; df=10; p=0,426), tablica 5.

Kod 88 bolesnika određena je vrijednost parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ($PaO_2$) bez terapijske primjene kisika i kod vrijednosti $Hb_1$ i $Hb_2$ izračunana je saturacija arterijske krvi kisikom ($SaO_2$). Srednja vrijednost $PaO_2$ kod $Hb_1$ bila je 8,33±1,58 (mod 7,56) kP. $SaO_2$ se kretao u rasponu od 56% do 98%, medijan 92%. Vrijednost $PaO_2$ nakon transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita, a bez terapijske primjene kisika, bila je 9,45±1,27 (mod 8,23) kP, uz $SaO_2$ kod $Hb_2$ u rasponu od 67% do 98%, medijan 96%. Razlika u izmjerenim vrijednostima $PaO_2$ kod $Hb_1$ i $Hb_2$ testirana t-testom diferencija statistički je bila značajna (t=–8,5287; p=0,0001), jednako kao i razlika u izmjerenim vrijednostima $SaO_2$ kod $Hb_1$ i $Hb_2$ (t=–7,3651; p=0,0001), tablica 6.

## Rasprava

Uvriježenu vrijednost »transfuzijskog trigera« 100/30 postavili su Adams i Lundy 1941. godine i preporučili prijeoperacijsku transfuziju svim bolesnicima čija je vrijednost hemoglobina bila niža od 100 g/L,[4] na osnovi kliničkog iskustva i fizioloških spoznaja o transportu i otpuštanju kisika u tkiva, a ne na osnovi kontroliranih kliničkih studija.[8] Poticaj za preispitivanje apsolutne vrijednosti hemoglobina kao »transfuzijskog trigera« bila su klinička iskustva s bolesnicima podvrgnutim operaciji srca uz izvantjelesni krvotok i hemodiluciju do vrijednosti hematokrita 20–25%. Uz postoperativno poboljšanje funkcije srca bolesnici su iatrogenu anemiju dobro podnosili.[9,10] Drugo značajno iskustvo bilo je dobro podnošenje višestrukih operacija u općoj anesteziji kroničnih bubrežnih bolesnika u pripremi za transplantaciju bubrega unatoč vrijednosti hemoglobina manjoj od 100 g/L.[9] Liječenje bolesnika koji su iz religioznih razloga odbili transfuziju krvi također je pokazalo da nije nužno održavati pravilo 100/30.[11]

Na prijelomu stoljeća objavljeno je nekoliko preporuka za transfuzijsko liječenje bolesnika u kojima se navodi opravdanost primjene pojedinih krvnih pripravaka te njihove primjene u specifičnim kliničkim situacijama. Međutim, pitanje kada započeti transfuziološko liječenje, kako dugo ga provoditi te koji broj doza pripravaka transfundirati bolesniku i dalje je ostalo otvoreno.[12,13] Unatoč dugotrajnom iskustvu u transfuzijskom liječenju, ispitivanje njegovih karakteristika provedeno u 10 država Europske unije, SANGUIS studija,[14] pokazalo je veliku raznolikost u liječenju kirurških bolesnika, s obzirom na vrstu transfundiranih krvnih pripravaka, intenzitet i opravdanost njihove primjene. Razlike su opažene ne samo između država u kojima se različito odvaja novac za zdravstvenu skrb već i između bolnica jedne države i između odjela unutar bolnice.[14] Poboljšanjem kontrole kvalitete krvi i krvnih pripravaka sve su manje opasnosti od prijenosa zaraznih bolesti,[15] većina do sada objavljenih preporuka za transfuziju koncentriranih eritrocita preporuča konzervativan stav da bi se izbjegle druge posttransfuzijske nuspojave.[16] Postavlja se pitanje zašto je klinička odluka o primjeni jedne doze koncentriranih eritrocita loša prosudba ako se poštuju zadane preporuke, izbjegavaju nepotrebne transfuzije, smanjuje količina transfundirane krvi, a time i svi njezini imunosni učinci i učinci na mikrocirkulaciju.[17] Jedna doza transfundirane krvi definirana je njezinim terapeutskim ekvivalentom mase eritrocita, odnosno sposobnošću podizanja hemoglobina za 10 i više g/L, korekcijom kritične anemije i prestankom kliničkog učinka hipoksije. Sama vrijednost hemoglobina ne smije biti jedini i odlučujući čimbenik kliničke odluke za transfuziju krvi. Patofiziološki poremećaji koji su posljedica anemije i hipoksije tkiva moraju biti vodeći čimbenik. Budući da su rizici posttransfuzijskih reakcija razmjerni broju primijenjenih doza krvi, racionalno je primijeniti najmanji mogući broj doza.[18] U bolesnika bez aktivnog krvarenja, s kroničnim ili akutno kompliciranim kroničnim internističkim bolestima, jedna doza koncentriranih eritrocita može uspješno pomoći u porastu mase eritrocita i prestanku hipoksije tkiva uzrokovane anemijom. Ako željeni učinak nije postignut, u nastavku liječenja uvijek se može primijeniti druga, treća ili n-ta doza krvi.

U našoj studiji analizirani su bolesnici liječeni u Klinici za unutarnje bolesti zbog akutnih ili kroničnih bolesti u četverogodišnjem razdoblju, jednu dozu krvi primilo je 148 bolesnika, odnosno 6,3% od ukupno 2322 transfundirana bolesnika. Bolesnici su imali anemiju u sklopu osnovne bolesti. Kliničke znakove anemije i koronarne ishemije prije transfuzije imala su 73 (49,3%) bolesnika, a promjene u EKG-u 72 (48,6%) bolesnika. Osim 39 bolesnika kod kojih je osnovna bolest bila koronarna bolest i/ili srčana insuficijencija, još 34 bolesnika s drugim osnovnim bolestima imala su klinički jasnu stenokardiju i EKG promjene koje su nestale nakon transfuzije jedne doze koncentriranih eritrocita.

Simptomi anemije određeni su stupnjem aktivnosti bolesnika, njegovim kardiopulmonalnim statusom i godinama. Lundsgaard-Hansen zaključuje da postoje razlike bolesnika s obzirom na dopremu kisika, ekstrakciju i rezervu miokarda pa je zato kritični hemoglobin individualna vrijednost i »transfuzijski triger« ne postoji.[19] Transfuzijsko liječenje treba započeti prije nastanka tkivne ishemije. Gotovo je nemoguće pouzdano predvidjeti kada će se to dogoditi. Odluka o transfuzijskom liječenju ovisi i o etiologiji anemije. Uz razliku kompenzatornih mehanizama, kronična anemija razlikuje se od akutne i s obzirom na rizik od nastanka ishemije miokarda. Transfuzija jedne doze krvi (300–500 ml) podiže vrijednost hemoglobina za oko 10 g/L, a hematokrita za oko 3%, u nekrvarećeg bolesnika teškog 70 kg.[1,4] U našoj studiji kod 90 (60,8%) bolesnika zabilježen je porast vrijednosti $Hb_2$ u odnosu na $Hb_1$ i kod 102 (68,9%) bolesnika zabilježen je porast $Hb_3$ u odnosu na $Hb_1$ za >10 g/L. Analizirajući opisane kliničke i laboratorijske pokazatelje, zaključujemo da je transfuzija jedne doze koncentriranih eritrocita bila učinkovita i svrhovita. Nisu svi bolesnici pokazali jednaku uspješnost transfuzijskog liječenja zbog individualnih razlika u dobi, kardiopulmonalnom statusu, stanju mikrocirkulacije i etiologiji anemije. Radi se o složenim bolesnicima u kojih je postojao višestruki poremećaj funkcije organa i povećani rizik od anemije. Porast vrijednosti hemoglobina nakon transfuzije jedne doze ne ovisi samo o koncentraciji hemoglobina već i o nehemoglobinskim pokazateljima, ponajprije osnovnoj bolesti.[20]

Ne postoji jedna standardna indikacija za transfuziju eritrocita i za broj primijenjenih doza. Transfuzijom jedne doze eritrocita može se premostiti kritični period hipoksije tkiva uzrokovane anemijom u kroničnih internističkih bolesnika. Klinička ispitivanja zadnjih godina pokazala su da u odluci za transfuziju eritrocita treba osim vrijednosti hemoglobina razmatrati i druge pokazatelje kao što su dob bolesnika, osnovna bolest, klinički status, funkcija srca, pluća i mozga, hemodinamski status i trajanje anemije. U liječenju neoperiranih kroničnih bolesnika s akutnom komplikacijom osnovne bolesti ili bez nje, transfuzija jedne doze koncentriranih eritrocita s porastom hemoglobina za 10 g/L uz gubitak kliničkih znakova anemije i/ili ishemije siguran je i učinkovit način liječenja.

LITERATURA


1. *Gorlin JB, Cable R.* What is a unit? Transfusion 2000;40:263–5.
2. *Trouern-Trend JJ, Cable RG, Badson SJ i sur.* A case controlled multicenter study of vasovagal reactions in blood donors: influence of sex, age, donation status, weight, blood pressure and pulse. Transfusion 1999;39: 316–20.
3. *Danielson CFM, Parker C, Gard L i sur.* Do one unit transfusion really indicate bad practice? Vox Sang 2000;78(suppl.1):P169.
4. *Grgičević D.* Transfuzioogija. U: Jakšić B, Labar B, Grgičević D. ur. Hematologija i transfuziologija. Zagreb: Jumena – Jugoslavenska medicinska naklada 1989;950–66.
5. *Stehling L, Simon TL.* The red blood cell transfusion trigger. Arch Pathol Lab Med 1994;118:429–34.
6. National Institute of Health Consensus Conference. Perioperative Red Blood Cell Transfusion. Jama 1988;260:2700–3.
7. International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, vol 1 Geneva, World Health Organization, 1992.
8. *Zauder HL.* Preoperative hemoglobin requirements. Anesth Clin North Am 1990;8:471–80.
9. *Stehling L.* Trends in transfusion therapy. Anesth Clin North Am 1990; 8:519–31.
10. *Saxena S, Rabinowitz AP, Johanson C, Shulman IA.* Iron-deficiency anemia: a medically treatable chronic anemia as a model for transfusion overuse. Am J Med 1993;94:120–4.
11. *Carson JL, Spence RK, Poses RM, Bonavita G.* Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. Lancet 1988;343:727–9.
12. *Hebert PC, Wells G, Blajchman MA.* A multicenter randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Eng J Med 1999;340:409–17.
13. *Hebert PC.* Red cell transfusion strategies in the ICU. Transfusion requirements in critical care investigators and the Canadian critical care trials group. Vox Sang 2000;78(Suppl.2):167–77.
14. *Sirchia G, McClelland B, Fracchia GN.* Safe and good use of blood in surgery (SANGUIS). Use of blood products and arteficial colloids in 43 European hospitals. Luxembourgh: European Commission, 1994.
15. *Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH i sur.* The risk of transfusion transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Eng J Med 1996;334:1685–90.
16. *Blajchman MA, Hebert PC.* Red blood cell transfusion strategies. Transfus Clin Biol 2001;3:207–10.
17. *Fransen E, Maessen J, Dentener M i sur.* Impact of blood transfusion on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. Chest 1999;116:1233–46.
18. *Judson JP.* Blood transfusion-always a minimum of two units? Chest 2000;118:567–8.
19. *Lungsgaard-Hansen P.* Safe hemoglobin or hematocrit levels in surgical patients. World J of Surg 1996;20:1182–8.
20. *Valeri CR, Crowley JP, Loscalzo J.* The red cell transfusion trigger: has a sin of commission now become a sin of omission? Transfusion 1998;38: 602–10.


# Vijesti
# News

## FIFTH CONGRESS OF THE INTERNATIONAL FEDERATION OF INFECTION CONTROL (IFIC)

*Poreč, 09.–12. listopada 2004.*

*Organizator:* International Federation of Infection Control (IFIC)

*Suorganizator:* Referentni centar za kontrolu bolničkih infekcija KBC Zagreb,
Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju

*Mjesto i vrijeme održavanja:* Hotelski kompleks »Plava laguna«, Poreč, 09. 10. – 12. 10. 2004. g.

*Kotizacija: do 31. svibnja 2004. g. 100 EUR, poslije tog datuma 125 EUR.*

Svi podaci o registraciji i smještaju mogu se naći na web stranici: http://www.kbc-zagreb.hr/mikra/ific2004.

*Kontakt osoba:* Prim. dr. Vesna Tripković, Klinički bolnički centar Zagreb
Tel./faks: 01/2312-127; Faks: 01/492 00 26; E-mail: v.b.tripkovic@email.hinet.hr

# Pregledi
# Reviews

# ULOGA ANGIOGENEZE U RASTU I PROGRESIJI TUMORA
## Terapija inhibitorima angiogeneze: Od obećavajućih rezultata pokusnih životinjskih modela do realnosti kliničke primjene

### ROLE OF ANGIOGENESIS IN TUMOR PROGRESSION
### Angiogenesis inhibitors therapy: From promising experimental animal models to reality of clinical use

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, TOMISLAV LETILOVIĆ, DAMIR VRBANEC*

**Deskriptori:** Tumori – prokrvljenost, patologija, farmakoterapija; Patološka neovaskularizacija – farmakoterapija; Inhibitori angiogeneze – terapijska upotreba; Progresija bolesti

**Sažetak.** Razvoj novih krvnih žila važan je u rastu primarnog tumora i u procesu metastaziranja. Tumorske stanice mogu aktivirati mirujuće endotelne stanice te dovesti tako do stvaranja novih krvnih žila. Razumijevanje molekularnih mehanizama uključenih u taj proces ključno je za razvoj antiangiogenih lijekova. Antiangiogena terapija trebala bi dopuniti konvencionalne terapijske protokole. Klasična kemoterapija usmjerena je prema tumorskim stanicama koje su genski nestabilne te kao takve sklone razvijanju rezistencije, dok je antiangiogena terapija usmjerena prema genski stabilnim endotelnim stanicama. Preliminarni pretklinički rezultati pokazali su da endotelne stanice ne razvijaju rezistenciju te da antiangiogena terapija može dovesti do zaustavljanja rasta tumora. Novija klinička istraživanja pokazala su ograničenja angiogene terapije, no kombinirana primjena antiangiogenih lijekova i klasične kemoterapije poboljšava rezultate konvencionalnih terapijskih protokola za diseminiranu bolest.

**Descriptors:** Neoplasms – blood supply, pathology, drug therapy; Neovascularization, pathologic – drug therapy; Angiogenesis inhibitors – therapeutic use; Disease progression

**Summary.** The development of new blood vessels (angiogenesis) is necessary to sustain the growth of primary tumor as well as a process of tumor metastasis. Cancer cells activate the quiescent vasculature to produce new blood vessels via an »angiogenic switch«. Understanding of molecular mechanisms involved in that process is essential for the development of antiangiogenic drugs. Drugs that inhibit angiogenesis could offer a treatment that is complementary to traditional chemotherapy. Chemotherapy directly targets tumor cells, which are prone to develop acquired drug resistance due to genetic instability. Antiangiogenic therapy is directed against endothelial cells in tumor stroma, which are genetically stabile. First results from animal studies supported the theory that endothelial cells do not develop drug resitance and had excellent results in inducing tumor quiescence. However, recent clinical trials showed that antiangiogenic therapy has limitations but that it can improve conventional therapeutic modalities of disseminated disease.

Liječ Vjesn 2003;125:260–265

Angiogeneza je fiziološki proces u kojem dolazi do stvaranja krvnih žila od već postojećih. Pravilan tijek ovoga procesa važan je u mnogim fiziološkim stanjima poput embrionalnog razvoja, održavanja reproduktivne funkcije žene (obnova endometrija nakon menstruacije, stvaranje žutog tijela, placentacija tijekom trudnoće) te procesa cijeljenja. Regulacija intenziteta angiogeneze ovisi o ravnoteži angiogenih i angiostatskih čimbenika. Prikaz tih endogenih čimbenika nalazi se na tablici 1. U većini normalnih tkiva prevladavaju angiostatski čimbenici pa stanice izolirane iz tih tkiva *in vitro* ne stimuliraju angiogenezu.[1] Različiti čimbenici poput hipoksije, acidoze, hipoglikemije ili povišenja unutartkivnog tlaka mogu stimulirati stvaranje novih krvnih žila povećanjem ekspresije angiogenih čimbenika.[2]

Ako se izgubi ravnoteža između angiogenih i angiostatskih čimbenika, angiogeneza postaje patološka te kao takva može doprinositi patogenezi mnogih bolesti. Danas se uvelike istražuje doprinos angiogeneze tumorskoj bolesti, reumatoidnom artritisu,[3] psorijazi,[4] proliferativnoj dijabetičkoj retinopatiji[5] te u razvitku kolateralne cirkulacije u ishemičnim organima (npr. hipoksičnom srcu) i ekstremitetima.[6] U patogenezi malignih bolesti angiogeneza ima ulogu u rastu primarnog tumora te nastanku i rastu metastaza (čini se da ima i pozitivan i negativan učinak).

Osim pojma angiogeneza u literaturi se često susreće i pojam vaskulogeneza. Ovaj pojam rabi se za opisivanje procesa u kojem dolazi do stvaranja potpuno novih krvnih žila, dakle ne iz već postojećih, iz stanica endotelnih prekursora. Vaskulogeneza nema toliko važnu ulogu u razvitku tumora kao angiogeneza.[2]

### Važnost angiogeneze u rastu primarnog tumora

Stanice ljudskog organizma ovisne su o dopremi kisika i hranjivih tvari te je za njihovo preživljenje ključno da se nalaze dovoljno blizu krvne žile. Procjenjuje se da stanica ne bi smjela biti udaljena više od 100 do 200 μm od najbliže krvne žile, što otprilike odgovara difuzijskom kapacitetu za kisik.[2,7]

Humani tumori u početku svog rasta uglavnom nisu angiogenog fenotipa. Pojedini stadiji u razvitku tumora poput prekan-

* **Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju, Medicinski fakultet i KBC Zagreb,** (mr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.), **Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Tomislav Letilović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 27. ožujka 2003., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

Tablica 1. *Endogeni angiogeni i angiostatski čimbenici*
Table 1. *Endogenous stimulators and inhibitors of angiogenesis*

| Angiogeni čimbenici<br>Stimulators of angiogenesis | | Angiostatski čimbenici<br>Inhibitors of angiogenesis | |
|---|---|---|---|
| Čimbenik (engl. kratica)<br>Factor | Molekularna težina (kDa)<br>Molecular weight | Čimbenik (engl. kratica)<br>Factor | Molekularna težina (kDa)<br>Molecular weight |
| Čimbenik rasta krvnožilnog endotela (VEGF)<br>Vascular endothelial growth factor | 40–45 | Angiostatin | 38 |
| Bazični čimbenik rasta fibroblasta (bFGF)<br>Basic fibroblast growth factor | 18 | Endostatin | 20 |
| Kiseli čimbenik rasta fibroblasta (aFGF)<br>Acid fibroblast growth factor | 16,4 | Trombospondin<br>Thrombospondin | 140 |
| Transformirajući čimbenik rasta α (TGF α)<br>Transforming growth factor α | 5,5 | Trombocitni čimbenik 4 (PF4)<br>Platelet factor 4 | 27–29 |
| Transformirajući čimbenik rasta β (TGF β)<br>Transforming growth factor β | 25 | Interferon α | 19–26 |
| Angiogenin<br>Angiogenin | 14,1 | Antitrombin III<br>Antithrombin | 53 |
| Čimbenik rasta endotelnih stanica izoliran iz trombocita (PD-ECGF)<br>Platelet derived endothelial cell growth factor | 45 | Troponin I | 22 |
| Čimbenik rasta kolonija granulocita (G-CSF)<br>Granulocyte colony stimulating factor | 17 | Interleukin 12 | 70–75 |
| Angipoietin 1 | 70 | Vazostatin<br>Vasostatin | 21 |
| Interleukin 8 | 40 | Fragment prolaktina<br>Prolactin fragment | 18 |
| Čimbenik rasta hepatocita<br>Hepatocyte growth factor | 92 | Kanstatin | 24 |
| Čimbenik rasta posteljice<br>Placental growth factor | 25 | Restin | 22 |

ceroze, lokalno ograničenog tumora (karcinoma *in situ*) pa sve do invazivnog karcinoma pokazuju progresivno povećanje broja krvnih žila.[8] *In situ* karcinomi mogu mjesecima preživjeti bez stvaranja vlastite krvne opskrbe, ali je time njihov volumen ograničen na nekoliko $mm^3$. Tumori te veličine mogu samom difuzijom zadovoljiti potrebe za hranjivim tvarima, dok daljnji rast ovisi o stvaranju primjerene krvne opskrbe novostvorenim žilama.[9] Novostvorene krvne žile pospješuju tumorski rast putem perfuzijskog i parakrinog učinka. Perfuzijski učinak odnosi se na dopremu hranjivih tvari i kisika, dok se parakrini učinak odnosi na proizvodnju čimbenika rasta, koji potiču rast tumora, iz novonastalih endotelnih stanica.[10–12] Endotelne stanice proizvode niz čimbenika koji moduliraju rast i ponašanje tumorskih stanica poput inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 i 2, (kratica IGF1 i 2 od engleskog *insulin like growth factor*); čimbenika rasta izoliranog iz trombocita (kratica PDGF od engleskog *platelet derived growth factor*), kemotaktičkog peptida za makrofage (kratica MCP od engleskog *macrophage chemotactic peptide*)[13] i drugih. Parakrina interakcija endotelnih i tumorskih stanica je uzajamna, jer i tumorske stanice luče čimbenike koji utječu na proliferaciju i migraciju endotelnih stanica.

Stvaranju novih krvnih žila u tumorima na pridonosi samo povećanje sinteze angiogenih čimbenika već i potiskivanje sinteze angiostatskih čimbenika (obje skupine čimbenika prikazane su na tablici 1). Time tumorske promjene poprimaju takozvani »angiogeni fenotip«.[14]

*Angiogeni čimbenici*

Angiogeni čimbenici potrebni za neovaskularizaciju tumora stvaraju se iz najmanje tri izvora: sintezom u tumorskim stanicama,[15] sekrecijom iz makrofaga koji infiltriraju tumor[16] te enzimatskom degradacijom međustaničnog matriksa od strane makrofaga i/ili tumorskih stanica.[17] Neki tumori rabe kombinaciju nabrojenih mehanizama,[11] dok neki, primjerice melanom,[18] samostalno proizvode više različitih angiogenih čimbenika.

Najčešće spominjani i najbolje karakterizirani angiogeni čimbenik jest čimbenik rasta endotela krvnih žila (kratica VEGF od engleskog *vascular endothelial growth factor*), a njegova je angiogena djelotvornost dokazana u brojnim *in vivo* i *in vitro* studijama. Osim mitogenog učinka VEGF povećava permeabilnost krvnih žila i u tom procesu je 50 000 puta djelotvorniji od histamina, kao klasične molekule koja povećava propustljivost krvnih žila.[19] Uz VEGF bazični čimbenik rasta fibroblasta (kratica bFGF od engleskog *basic fibroblast growth factor*) dobro je poznat angiogeni čimbenik, koji je svoju angiogenu djelotvornost pokazao u studijama cijeljenja peptičkog ulkusa želuca, gdje se dokazao kao milijun puta potentniji od $H_2$-antagonista.[2] Drugi rjeđe spominjani, ali ne manje važni čimbenici jesu kiseli čimbenik rasta fibroblasta (kratica aFGF od engleskog *acidic fibroblast growth factor*), transformirajući čimbenik rasta alfa (kratica TGF-α od engleskog *transforming growth factor alpha*), PDGF, čimbenik rasta endotelnih stanica podrijetla trombocita (kratica PD-ECGF od engleskog *platelet derived endothelial cell growth factor*), interleukin 8 itd.[10]

Osim ovih čimbenika koji imaju učinak na endotelne stanice u literaturi se vrlo često navode i čimbenici koji su bitni za preživljavanje endotelnih stanica. Od čimbenika preživljavanja bitno je izdvojiti integrine, kao athezijske molekule na površini endotelnih stanica koje omogućuju endotelnoj stanici prianjanje uz ekstracelularni matriks, a bez čega dolazi do apoptoze endotelne stanice. Sličnu ulogu imaju i angiopoietini u čijoj porodici nalazimo 4 molekule od kojih neke imaju inhibicijski (angiopoietin 2), a neke poticajni učinak (angiopoietin 1) na endotelne stanice. Preživljenje tumorskih stanica pospješuju i

periendotelne stanice (periciti), koje mogu takav učinak imati čak i u odsutnosti drugih angiogenih čimbenika.[19]

Za razumijevanje patogeneze procesa stvaranja novih krvnih žila, kao i za potencijalne terapijske zahvate važno je poznavanje i molekula koje su nadređene ovim angiogenim čimbenicima kao što je primjerice hipoksijom inducirani čimbenik Iα (kratica HIF-Iα od engleskog *hypoxia inducible factor Iα*). Ekspresija ovog čimbenika povećana je u uvjetima hipoksije, a funkcija mu je poticanje transkripcije brojnih angiogenih čimbenika (VEGF, PDGF, angiopoietin).[2,19]

Angiogeni čimbenici mogu djelovati i posredno putem drugih medijatora. Primjer takvog medijatora je dušični oksid (NO) koji posreduje mitogeni učinak VEGF-a na endotelne stanice. Dodatak VEGF-a endotelnim stanicama *in vitro* potiče pojačanu sintezu NO-a, a inhibicija enzima sinetaze dušičnog monoksida s pomoću L-NAME (N-nitro-L-arginin metilni ester) dokida mitogeni učinak VEGF-a.[20,21] U tumorima glave i vrata nađena je povišena produkcija NO-a, kao i povezanost između angiogene sposobnosti i razine NO sintetaze u uzorcima tumora.[22]

*Angiostatski čimbenici*

Trombospondin je prvi angiostatski čimbenik čiji je izražaj nađen u normalnim stanicama. On je vrlo često mutacijama inaktiviran u tumorskim stanicama[1] te razina njegove sinteze može tada iznositi svega 4–6% od osnovne. Ovaj se endogeni čimbenik u humanim stanicama nalazi pod kontrolom p53 tumor supresorskog gena[1,15] za koji je poznato da je mutiran u velikom broju tumora.

O'Reilly i suradnici su 1994. izolirali angiostatski čimbenik iz plazme i urina miševa s Lewisovim plućnim karcinomom, nazvan angiostatin. On je specifični inhibitor proliferacije endotelnih stanica, koji se u cirkulaciji pojavljuje isključivo u prisutnosti primarnog tumora.[23] Za razliku od trombospondina koji proizvode tumorske stanice *per se*, angiostatin nastaje enzimatskim cijepanjem plazminogena bilo metaloelastazama iz makrofaga u stromi tumora,[24] bilo serinskim proteazama koje luče same tumorske stanice.[25] U plazmi se može otkriti do 5 dana nakon uklanjanja primarnog tumora (vrijeme poluraspada je 2,5 dana).[19]

Iz plazme štakora s hemangioendoteliomom izoliran je još jedan endogeni inhibitor angiogeneze: endostatin. To je C-terminalni fragment kolagena XVIII[26] iz kojeg se oslobađa djelovanjem enzima elastaze.[18] Zanimljiva je činjenica da bez obzira na dokazani antiangiogeni učinak endostatin ne interferira s procesom cijeljenja rane.[17]

Poznato je još nekoliko endogenih inhibitora angiogeneze (trombocitni čimbenik 4,[27,28] interferon α, N-terminalni fragment prolaktina[29]), ali nisu svi povezani s prisutnošću tumora. Neki od njih su već upotrijebljeni u kliničkim studijama, tako je interferon α upotrijebljen s dosta uspjeha u terapiji životno opasnih hemangioma dječje dobi.[10]

## Uloga angiogeneze u patogenezi metastaziranja

Proces metastaziranja ovisi o angiogenezi u bar dva patogenetska događaja. Prvo, novostvorene krvne žile svojom propusnošću, mjestimice nedostatkom bazalne membrane i slabijim međustaničnim pobočnim svezama, omogućavaju tumorskim stanicama ulazak u cirkulaciju.[30] Drugo, nakon dospijeća u ciljne organe metastatske tumorske stanice moraju razviti vlastitu žilnu mrežu da bi narasle do klinički zamjetljive veličine. Utjecaj angiogeneze na klinički ishod bolesti potvrđen je u nekoliko vrsta tumora (dojka, pluća), gdje je pokazano da gustoća krvnih žila u tumoru korelira s brojem metastaza, a time i preživljenjem bolesnika.[31,32]

*Utjecaj primarnog tumora na rast metastaza*

Početkom prošlog stoljeća kirurzi su zamijetili da nakon uklanjanja primarnog tumora dolazi do brzog rasta visceralnih metastaza.[33] Tumačenje ovog fenomena dugo je počivalo na sljedeće tri teorije: 1) teorija »konkomitantne imunosti«[34] govori o imunosnom odgovoru primarnog tumora protiv metastaza; 2) nutritivna teorija naglašava nedostatnu opskrbu metastaza potrebnim nutrientima zbog velike potrošnje u primarnom tumoru; 3) antiproliferativna teorija po kojoj stanice primarnog tumora luče antimitotske čimbenike koji direktno inhibiraju proliferaciju tumorskih stanica u metastazi.[35] Ni jedna od ponuđenih teorija nije dala zadovoljavajući molekularni mehanizam za objašnjenje ovog fenomena.

Trenutno najveću pozornost privlači hipoteza o kontroli rasta metastaza angiostatskim čimbenicima iz primarnog tumora.[11,36] Primarni tumor raste zahvaljujući novonastalom žilju kao posljedici prevlasti angiogenih nad angiostatskim čimbenicima u njemu samome. Angiostatski čimbenici zahvaljujući svom duljem poluvijeku života, dospijevaju krvotokom do mikrometastaza čije stanice još ne stvaraju dovoljne količine angiogenih čimbenika. Kao rezultat nastaje inhibicija rasta metastaze na onoj veličini koja ne zahtijeva novostvorene krvne žile, tj. u obliku mikrometastaza. U takvim avaskularnim mikrometastazama velik broj stanica umire apoptotskom smrću.[37] Upravo ovaj učinak angiostatskih čimbenika želi se iskoristiti u terapijske svrhe čime bi se tumorska bolest dugotrajnim davanjem ovih inhibitora održavala u remisiji. Pokusima na životinjama postignuta je dugotrajna remisija i dobro opće stanje usprkos prisutnosti mikrometastaza u plućima.[32]

## Opći principi terapije tumora inhibitorima angiogeneze

Dosadašnja antitumorska terapija usmjerena je protiv tumorskih stanica, uz neželjene učinke na ostalim stanicama koje brzo proliferiraju. Ograničavajući čimbenik takve kemoterapije je razvitak otpornosti na kemoterapeutike, kao rezultat genomske nestabilnosti tih stanica. Različite pregradnje u genomu tumorskih stanica (kromosomske delecije, amplifikacije gena, translokacije kromosoma, točkaste mutacije) omogućavaju efikasnu selekciju i proliferaciju stanica sa stečenom otpornošću na kemoterapeutike. Ta pojava susreće se u 30% svih bolesnika podvrgnutih kemoterapiji.[38]

Stromu solidnih tumora čine između ostalog i genski stabilne, diploidne stanice kao što su endotelne, periendotelne suportivne (periciti), upalne stanice te fibroblasti, od kojih se ne očekuje razvoj stečene otpornosti na terapiju. Upravo su endotelne stanice ciljna točka novog pristupa u terapiji tumorske bolesti. Inhibitori angiogeneze su svojim djelovanjem usmjereni na kapilarne endotelne stanice koje u procesu angiogeneze proliferiraju jednako brzo kao matične stanice koštane srži koje se prosječno dijele svakih 5 dana.[39] Time se izbjegavaju neželjeni učinci na ostale endotelne stanice u tijelu koje spadaju među najmirnije stanice sa životnim vijekom oko 1000 dana.[40] U odrasle osobe tjelesne mase 70 kg endotelne stanice pokrivaju površinu od približno 1000 $m^2$.[41]

Tijekom cikličke primjene endostatina, kod eksperimentalnih tumora miševa, nije došlo do nastanka stečene otpornosti na terapiju, što se objašnjava činjenicom da endotelne stanice nisu genomski nestabilne, što bi im omogućilo selektivnu prednost rezistentnih klonova.[42] Prednost inhibitora angiogeneze pred klasičnom kemoterapijom u potencijalnom liječenju tumora mozga ili moždanih metastaza jest u činjenici da ne bi morali prelaziti krvnomoždanu barijeru jer su im djelatna točka same endotelne stanice.

Antiangiogena terapija počiva na 4 principa.[43] Prvi terapijski princip jest blokada učinaka specifičnih angiogenih čimbenika,

odnosno onih čimbenika koji imaju mitogeni učinak na endotelne stanice. Od takvih lijekova najširu upotrebu u kliničkim pokusima ima specifično protutijelo za VEGF receptor bevacuzimab koje se nalazi u različitim fazama kliničkog ispitivanja u terapiji dijabetičke retinopatije, kolorektalnog karcinoma, karcinoma pluća, karcinoma dojke[44] i drugih kliničkih stanja. Na istoj razini u procesu angiogeneze djeluju i inhibitori tirozinske kinaze koja se nalazi na unutarstaničnom dijelu receptora za VEGF te služi u prijenosu signala u stanicu.[43] Primjer takvog lijeka jest SU5416 za koji je dokazana dobra podnošljivost u fazi I kliničkog pokusa.[45]

Sljedeća strategija jest smanjenje učinka bilo čimbenika, bilo stanica, koje pospješuju preživljenje endotelnih stanica. Upravo iz takvog razmišljanja proizašao je razvoj integrinskih antagonista koji onemogućuju vezanje endotelne stanice za ekstracelularni matriks te na taj način dovode do njezine apoptotske smrti.[43]

Poznavanje angiostatskih čimbenika kao što su endostatin i angiostatin dovelo je do njihove primjene u pretkliničkim i kliničkim studijama gdje su dokazali svoj antiangiogeni potencijal uz minimalnu toksičnost (treći princip).

Posljednji način liječenja odnosi se na blokiranje nekih putova koji mogu voditi pojačanju angiogenih učinaka. Tako je primjerice poznato da prijenos signala putem HER2/neu receptora dovodi do pojačanja angiogeneze.[43] Uspješnom blokadom toga puta trastuzumabom dolazi do indirektnog blokiranja angiogeneze. Sličnim mehanizmom djeluju i inhibitori ciklooksigenaze s obzirom na to da jedan od produkata djelovanja tog enzima prostaglandin $E_2$ dovodi do porasta ekspresije angiogenih čimbenika. Upravo se tim mehanizmom tumači smanjena pojavnost nekih tumora (kolorektalni karcinom) u osoba koje su uzimale COX-2 (ciklooksigenaza 2) inhibitore te se njihova primjena čini klinički opravdanom.[8]

Uz gore navedene lijekove svakako treba spomenuti talidomid koji je svoju antitumorsku učinkovitost pokazao kod multiplog mijeloma. U liječenju solidnih tumora počeo se primjenjivati u posljednje vrijeme. Mehanizam djelovanja mu nije do kraja poznat, no pretpostavlja se da interferira s preradom mRNA različitih citokina (tumor nekrotizirajućeg faktora α, interleukina 6, VEGF-a)[46] te na taj način i direktno i indirektno inhibira angiogenezu. Prvi rezultati primjene talidomida kod solidnih tumora pokazali su prilično razočaravajuće rezultate

Tablica 2. *Klinički pokusi liječenja raka dojke inhibitorima angiogeneze, koji su trenutno u tijeku (izvor: www.nci.nih.gov)*
Table 2. *Currently ongoing trials with angiogenesis inhibitors in therapy of breast cancer (source: www.nci.nih.gov)*

| Lijek<br>Drug | Mehanizam djelovanja<br>Mechanism of action | Naziv studije<br>Study | Faza<br>Phase |
|---|---|---|---|
| SU5416 | Inhibitor tirozinske kinaze VEGF receptora<br>Inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase | SU5416 i doksorubicin u bolesnica sa stadijem IIIB ili IV inflamatornog raka dojke / SU5416 and doxorubicin in patients with stage IIIB and IV inflammatory breast cancer | I |
| Talidomid<br>Thalidomide | Inhibicija sinteze citokina<br>Inhibition of cytokine synthesis | Talidomid i docetaksel u bolesnika s uznapredovalim tumorima<br>Thalidomide and docetaxel in patients with advanced malignancies | I |
| Bevacuzimab | Anti VEGF-R protutijelo<br>Anti VEGF-R antibody | Bevacuzimab, docetaksel, doksorubicin i G-CSF u bolesnica s prethodno neliječenim inflamiranim rakom dojke stadij IIIB i IV<br>Bevacuzimab, docetaxel, doxorubicin and G-CSF in patients with previously untreated stage IIIB or IV inflammatory breast cancer | II |
| Bevacuzimab | Anti VEGF-R protutijelo<br>Anti VEGF-R antibody | Docetaksel s bevacuzimabom ili bez njega uz naknadni kirurški zahvat, radioterapiju i doksorubicin i ciklofosfamid u bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom dojke / Docetaxel with or without bevacuzimab, followed by surgery, radiotherapy and doxorubicin and cyclophosphamide in patients with locally advanced breast cancer | II |
| Sojin izoflavon<br>Soy isoflavone | Antiestrogeno djelovanje, inhibicija topoizomeraze II. antiangiogeno djelovanje | Sojin izoflavon u bolesnica s rakom dojke<br>Soy isoflavone in patients with breast cancer | |
| CI-1040 | Inhibitor MAP kinaze<br>MAP kinase inhibitor | CI-1040 u bolesnika s uznapredovalim NSC pluća, rakom dojke, kolona i gušterače / CI-1040 in patients with advanced NSC lung, breast, colon or pancreatic cancer | II |
| Bevacuzimab | Anti VEGF-R protutijelo<br>Anti VEGF-R antibody | Istodobna primjena bevacuzimaba i vinorelbina u bolesnica sa stadijem IV raka dojke / Concurrent bevacuzimab and vinorelbine in patients with stage IV breast cancer | II |

Tablica 3. *Klinički pokusi liječenja raka debelog crijeva inhibitorima angiogeneze, koji su trenutno u tijeku (izvor: www.nci.nih.gov)*
Table 3. *Currently ongoing trials with angiogenesis inhibitors in treatment of colon cancer (source: www.nci.nih.gov)*

| Lijek<br>Drug | Mehanizam djelovanja<br>Mechanism of action | Naziv studije<br>Study | Faza<br>Phase |
|---|---|---|---|
| Talidomid<br>Thalidomide | Inhibicija sinteze citokina<br>Inhibition of cytokine synthesis | Talidomid i docetaksel u bolesnika s uznapredovalim malignim tumorima<br>Thalidomide and docetaxel in patients with advanced malignancies | I |
| Talidomid<br>Thalidomide | Inhibicija sinteze citokina<br>Inhibition of cytokine synthesis | Talidomid u bolesnika s prethodno reseciranim rekurirajućim rakom debelog crijeva<br>Thalidomide in previously resected recurrent colorectal cancer | II |
| Anti-anb3 | Monoklonsko protutijelo specifično za integrin / Monoclonal antibody that specifically blocks integrin | Anti-anb3 integrin u bolesnika s uznapredovalim rakom debelog crijeva rezistentnim na irinotekan / Monoclonal antibody anti-anb3 in patients with irinotecan-refractory advanced colorectal cancer | I/II |
| Bevacuzimab | Anti VEGF-R protutijelo<br>Anti VEGF-R antibody | Oksaliplatina, florouracil i leukovorin s bevacuzimabom ili bez njega u odnosu prema samo bevacuzimabu u bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim ili metastatskim rakom debelog crijeva<br>Oxaliplatin, florouracil and leucovorin with or without bevacuzimab versus bevacuzimab only in patients with previously treated advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma | III |
| Rofekoksib<br>Rofecoxib | COX-2 inhibitor<br>COX-2 inhibitor | Rofekoksib u bolesnika s prethodno reseciranim kolorektalnim rakom stadij II ili III<br>Rofecoxib in patients with previously resected stage II or III colorectal cancer | II |

u bolesnika s rakom dojke i ovarija, kao i u bolesnika s melanomom uz relativno ohrabrujuće rezultate u bolesnika s rakom bubrega te prihvaljive nuspojave (periferna neuropatija, konstipacija, glavobolja).[47] Antiangiogeni učinak pokazuje i izoflavon izoliran iz soje, imenom genistein, čija se učinkovitost također ispituje u kliničkim studijama.[48]

Za sada terapija specifičnim inhibitorima angiogeneze nije pokazala nuspojave karakteristične za primjenu klasične kemoterapije (supresija koštane srži, mučnina, povraćanja, gubitak kose). Najbolje istraženi lijek u ovoj skupini jest bevacuzimab (anti VEGF protutijelo), za koji je pokazano da može dovesti, doduše u relativno malom postotku bolesnika, do krvarenja iz tumorske mase koja mogu biti potencijalno opasna s obzirom na lokalizaciju.[44]

Premda su početna istraživanja na eksperimentalnim životinjama dala vrlo ohrabrujuće rezultate, kasniji klinički pokusi imali su pomalo razočaravajući uspjeh. Čini se da će inhibitori angiogeneze pronaći svoju ulogu ponajprije u kombinaciji s trenutno postojećim citostaticima s obzirom na to da se pokazalo da povećavaju njihovu učinkovitost. Premda je na prvi pogled paradoksalno da lijekovi čija je osnovna funkcija uništavanje krvnih žila pojačavaju učinak lijekova čiji dolazak na mjesto djelovanja ovisi upravo o njihovoj prisutnosti, čini se da inhibitori angiogeneze svojim »normaliziranjem« tumorskih krvnih žila pospješuju protok pojačavajući time učinak konvencionalne kemoterapije. Osim toga upravo takvim »normaliziranjem« vaskularizacije čini se da terapija inhibitorima angiogeneze pospješuje učinak radijacijske terapije.[49] Na tablici 2. i 3. navedene su studije s inhibitorima angiogeneze, u liječenju raka dojke i debelog crijeva, koje su trenutno u tijeku. Značajniji uspjeh ova vrsta terapije pokazala je zasad u karcinomu debelog crijeva gdje pojačava učinak konvencionalne kemoterapije.[43]

## Zaključak

Angiogeneza je izrazito važan proces u patogenezi malignih bolesti. Tumorski rast, kao i rast udaljenih metastaza, bio bi nemoguć bez razvitka krvnih žila potrebnih za opskrbu tumora hranjivim tvarima. Dosad je otkriveno mnogo angiogenih i angiostatskih čimbenika čija je dobra usklađenost preduvjet da bi angiogeneza bila unutar fizioloških granica. Poznavanje tih čimbenika izlazi iz okvira akvademizma s obzirom na ovisnost tumorskog rasta o angiogenim procesima i potencijalnim učincima njihove blokade. U početku istraživanja na ovome području postojao je izrazito optimističan stav o mogućem djelotvornom lijeku, koji bi dovodio do blokade procesa angiogeneze te posljedično do ishemijskog oštećenja tumora. Genska stabilnost endotelnih stanica, kao preduvjet njihove trajne osjetljivosti na terapiju, te njihova uniformnost među pojedinim tipovima tumora, čine antiangiogenu terapiju, gledano teorijski, izrazito učinkovitom. Nakon početnih pretkliničkih ispitivanja koja su dala vrlo obećavajuće rezultate klinički pokusi nažalost nisu potvrdili velika očekivanja. Ipak, danas prevladava mišljenje da bi terapija antiangiogenim čimbenicima mogla imati primjenu u kombinaciji s konvencionalnim kemoterapijskim protokolima pojačavajući njihov učinak. Zasada postoji 40-ak studija u svijetu u kojima se provode ispitivanja učinaka antiangiogene terapije. Očekujući njihove rezultate i rezultate ispitivanja drugih ciljanih (»pametnih«) lijekova, javlja se potreba boljeg poznavanja osnovnih molekularnih mehanizama, kao i nada u njihovu superiornost u odnosu na trenutne terapijske obrasce.

## LITERATURA


1. *Demeron KM, Volpert OV, Tainsley MA, Bouck N.* Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of trombospondin D. Science 1994; 265:1582–4.
2. *Carmeliet P, Jain RK.* Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249–57.
3. *Peacock DJ, Bahquerigo ML, Brahn E.* Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. J Exp Med 1992;175:1135–8.
4. *Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polverini PJ.* Aberrant production of interleukin-8 and trombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis. Am J Pathol 1994;44:820–8.
5. *Adamis AP.* Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthal 1994;118: 445–50.
6. *Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E.* Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992;359:843–5.
7. *Folkman J.* Angiogenesis. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson LJ, ur. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 517–30.
8. *Sharma RA, Harris AL, Dalgleish AG, Steward WP, O'Byrne K.* Angiogenesis as a biomarker and target in cancer chemoprevention. Lancet Oncol 2001;2:726–32.
9. *Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanakan D.* Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature 1989;339: 58–61.
10. *Folkman J.* Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995;333:1757–63.
11. *Nicosia RF, Tchao R, Leighton J.* Interactions between newly formed endothelial channels and carcinoma cells in plasma clot culture. Clin Exp Metastasis 1986;4:91–104.
12. *Hamada J, Cavanaugh PG, Lotan O, Nicholson G.* Separable growth and migration factors for large-cell lymphoma cells secreted by microvascular endothelial cells derived from target organs for metastasis. Br J Cancer 1992; 66:349–54.
13. *Rak J, Filmus J, Kerbel RS.* Reciprocal paracrine interactions between tumor cells and endothelial cells: the »angiogenesis progression« hypothesis. Eur J Cancer 1996;32A:2438–50.
14. *Rastinejad F, Polverini PJ, Bouck NP.* Regulation of the activity of a new inhibitor of angiogenesis by a cancer suppressor gene. Cell 1989;56: 345–55.
15. *Klagsbrun M, Sasse J, Sullivan R, Smith JA.* Human tumor cells synthesize an endothelial cell growth factor that is structurally related to basic fibroblast growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:2448–52.
16. *Polverini PJ, Leibovich S.* Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor associated macrophages. Lab Invest 1984;51:635–42.
17. *Folkman J, Klagsburn M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I.* A heparin-binding angiogenic protein-basic fibroblast growth is stored within basement membrane. Am J Pathol 1988;130:393–400.
18. *Herlyn M, Clark WH, Rodeck U, Mancianti ML, Jambrosic J, Koprowski H.* Biology of tumor progression in human melanoma. Lab Invest 1987; 56:461–74.
19. *Ellis LM, Liu W, Ahmad SA, Jung DY, Shaheen RM, Reinmuth N.* Biologic implications of antiangiogenic therapy. Semin Oncol 2001;28:94–104.
20. *Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R i sur.* Nitric oxide syntase lies downstream from vascular endothelia growth factor-induced angiogenesis. J Clin Invest 1997;99:2625–34.
21. *Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC.* Nitric oxide contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. J Clin Invest 1997;100:3131–9.
22. *Gallo O, Masino E, Morbidelli L i sur.* Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:587–96.
23. *O'Relly MS, Holmgren L, Shing Y i sur.* Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell 1994;79:315–28.
24. *Dong Z, Kumar R, Zang X, Fidler IJ.* Macrophage-derived metalloelastaze is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. Cell 1997;88:801–10.
25. *Gately S, Twardowski P, Stack MS i sur.* Human prostate carcinoma cells express enzymatic activity that converts human plasminogen to the angiogenesis inhibitor, angiostatin. Cancer Res 1996;56:4887–90.
26. *O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y i sur.* Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997;88:277–85.
27. *Maione TE, Gray GS, Petro J i sur.* Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. Science 1990;247:77–9.
28. *Sharpe RJ, Scott CF, Donner AL i sur.* Recombinant human platelet factor 4 inhibits growth of B16 melanoma in a murine model. Clin Res 1989;37: 470a.
29. *Clapp C, Martial JA, Guzman RC, Rentier-Delrue F, Weiner RI.* The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolaktin is a potent inhibitor of angiogenesis. Endocrinology 1993;133:1292–9.
30. *Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM.* Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol 1995;146:1029–39.
31. *Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J.* Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma. N Eng J Med 1991; 324:1–8.

32. *Weidner N.* Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. Am J Pathol 1995;147:9–19.
33. *Marie P, Clunet J.* Frequence des metastases viscerales chez les souris cancereuses apres ablation chirurgicale de leur tumeur. Bull Assoc Franc l'Etude Cancer 1910;3:19–23.
34. *Bashford EF, Murray JA, Cramer W.* The natural and induced resistance of mice to the growth of cancer. Proc R Soc Lond 1907;79:164–87.
35. *Elleman CJ, Eidinger D.* Suppressive factors in ascitic fluids and sera of mice bearing ascites tumors. J Natl Cancer Inst 1977;59:925–31.
36. *O'Reilly M, Rosenthal R, Sage EH i sur.* The suppression of tumor metastases by a primary tumor. Surg Forum 1993;44:474–6.
37. *Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J.* Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nature Med 1995;1:149–53.
38. *Ozols RF.* Drug resistance in cancer therapy. Dodrecht: Kluwer; 1989, str. 1–26.
39. *Folkman J.* Tumor angiogenesis. U: Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, ur. The molecular basis of cancer. Philadelphia: WB Saunders; 1995, str. 206–32.
40. *Denekamp J.* Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. Br J Radiol 1993;66:181–96.
41. *Jaffe EA.* Cell biology of endothelial cells. Hum Pathol 1987;18:234–9.
42. *Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS.* Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. Nature 1997;390:404–7.
43. *Ellis LM.* Tumor angiogenesis: Meniscus Educational Institute; 2002. publication no. 1532–3048. (Horizons in cancer therapeutics vol. 3 str. 4–22).
44. *Adis RD.* Bevacuzimab. Anti-VEGF Monolonal Antibody, Avastin, Rhumab-VEGF. Drugs R&D 2002;3:28–30.
45. *Sauer G, Deissler H, Kurzender C, Kreinenberg R.* New molecular targets of breast cancer therapy. Strahlenther Onkol 2002;3:123–33.
46. *Balkwill F, Mantovani A.* Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357:539–45.
47. *Eisen TG.* Thalidomide in solid tumors: The London experience. Oncology 2000;14:17–21.
48. *Lamartiniere CA.* Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. Am J Clin Nutr 2000;71:1705–7.
49. *Jain RK.* Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. Nature Medicine 2001;7:987–9.

# NEARTERITIČKA ISHEMIČKA OPTIČKA NEUROPATIJA

## NONARTERITIC ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY

BRANIMIR CEROVSKI*

**Deskriptori:** Ishemička optička neuropatija

**Sažetak.** Autor daje aktualan pregled razumijevanja nearteritičke ishemičke optičke neuropatije (NION) s detaljnim opisom najčešćeg oblika, tj. nearteritičke prednje ishemičke optičke neuropatije (NAION). Iznose se relevantni klinički podaci s opisom dijagnostičkog i terapijskog algoritma. Precizno se navode i opisuju dijagnostičke kliničke metode koje su u uporabi, kao i opravdanost očekivanja od pojedinih metoda u kliničkom tijeku bolesti. Raspravlja se o kontroverzama medikamentnog i kirurškog pristupa liječenju ovoga entiteta. Autor posebno raspravlja o uporabi aspirina te o fenestraciji ovojnice vidnog živca.

**Descriptors:** Optic neuropathy, ischemic

**Summary.** An up-to-date review of the concepts on nonarteritic ischemic optic neuropathy (NION) is presented with special emphasis on its most common form, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). Relevant clinical data are presented, along with the description of diagnostic and therapeutic algorithms. The methods used in clinical diagnosis and validity of expectations from particular methods during the clinical course of the disease are elaborated. Controversies of medical and surgical approach in the management of this entity are discussed, with special references to the use of aspirin and optic nerve sheath fenestration.

Liječ Vjesn 2003;125:265–270

Izraz *ishemička optička neuropatija* rabi se kao opći pojam koji pretpostavlja ishemiju kao uzrok optičke neuropatije. Izraz *anteriorna (prednja) ishemička optička neuropatija* (AION) upućuje na patologiju papile vidnog živca, odnosno na oteklinu diska i peripapilarna krvarenja. Nasuprot tomu, *posteriorna (retrobulbarna) ishemička optička neuropatija* (PION) upućuje da nema edema papile ili drugih vidljivih abnormalnosti, bar ne inicijalno. AION se smatra mnogo češćom pojavom nego PION.

U ranijoj literaturi rabili su se izrazi poput arteriosklerotski papilitis (Kurz, 1948),[1] ishemički edem papile (Kadlecova, 1951),[2] akutni optički neuritis u hipertoničara (Bonamour, 1954).[3] Francois i suradnici od 1956. do 1968. rabe izraz pseudopapilitis vaskularis.[4,5] Miller i Smith 1966. rabe izraz ishemička optička neuropatija,[6] dok je Hayreh 1974. dao prednost izrazu anteriorna ishemička optička neuropatija.[7] U hrvatskoj literaturi do 90-ih pretežito se rabio izraz vaskularni pseudopapilitis (Horvat).[8]

Mnoge različite sustavne bolesti udružene su s AION, a najzapaženiji je svakako divovski ili temporalni arteritis. U većine bolesnika može postojati povezanost s hipertenzijom i dijabetesom. Budući da je ključno razlikovati arteritički oblik AION od nearteritičke forme, većina autora najčešći oblik naziva *nearterijska anteriorna ishemička optička neuropatija* (NAION) iako drugi nastavljaju rabiti izraze kao »idiopatski«, »primarni«, »obični« ili »arteriosklerotski« da opišu ovaj entitet. U stvari, klinička obilježja, tijek bolesti i liječenje bolesnika s arteritičkim i nearteritičkim oblikom AION bitno se razlikuju.

* **Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC Zagreb** (Branimir Cerovski, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Cerovski, Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. veljače 2003., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

## Nearteritička prednja ishemička optička neuropatija (NAION)

NAION nije rijetka bolest. Godišnja incidencija je 2,3–10,2 na 100.000 osoba u dobi iznad 50 godina (Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group – IONDT, 1996; Hattenhauer i suradnici 1997).[9,10] Klinička obilježja AION detaljno su opisana u izvješćima mnogih autora (Cerovski, 1986. i 1990; Johnson and Arnold, 1994),[11–13] ali svakako najcjelovitije u spomenutom izvješću IONDT, 1996.[9] U izvješćima se ne pokazuje značajna razlika zahvaćenosti prema *spolu*. NAION može zahvatiti bolesnike u *dobi* od 11 do 90 godina (Hayreh, 1994),[14] međutim najčešće i tipično se javlja u dobi 55–70 godina, dok je prema izvješću IONDT vrh krivulje incidencije 66 godina.

U bolesnika s nekim stanjima AION se može razviti ranije. Na primjer, bolesnici koji imaju diabetes mellitus, migrenu i rjeđe hipertenziju, mogu dobiti AION u drugom i trećem desetljeću života, a neki istraživači sugeriraju da pušači mogu biti zahvaćeni ranije nego nepušači (IONDT, 1996; Cerovski, 1995. i 1997).[9,15,16]

Prema rezultatima IONDT i drugih autora, u 95% bolesnici s NAION su bijelci, dok je opći dojam vrlo rijetkog zahvaćanja crnačke populacije (Johnson i Arnold, 1994, Hayreh, 1994). Mogući je razlog anatomija vidnog živca s manjim c/d omjerom (cup/disc) u bijelaca, što može dati predispoziciju za NAION (Beck et al, 1987).[17]

Prema rezultatima IONDT u 60% bolesnika nalazi se povezanost s okluzivnom cerebrovaskularnom bolesti, uključujući hipertenziju, diabetes mellitus i pušenje. Postotak incidencije NAION uz povezanost s hipertenzijom i dijabetesom u različitim se istraživanjima kreće od 10 do 45%. Drugi mogući čimbenici rizika uključuju povišeni fibrinogen, kolesterol i trigliceride (Talks i suradnici, 1995).[18] NAION se može pojaviti u bolesnika s raznim koagulopatijama, uključujući one uzrokovane porastom serumske koncentracije cirkulirajućih antifosfolipidnih protutijela, kao i onih uzrokovanih padom koncentracije proteina C, proteina S ili antitrombina III (Acheson i Sanders, 1994; Bertram i sur., 1995).[19,20] Precizan utjecaj tih čimbenika na razvoj NAION nije jasan.

Druga stanja koja se dovode u vezu s nastankom NAION jesu karotidna bolest, embolizam, akutni gubitak krvi, anemija, hipotenzija, posebice noćna hipotenzija, zatim sindrom apneje u snu te povišeni očni tlak (Mojon i sur., 2002).[21] Nije česta udruženost s reumatoidnim artritisom (Perić i Cerovski, 2001).[22]

Mali c/d omjer i mala papila vidnog živca nalaze se relativno često u bolesnika s NAION te su stoga ovi nalazi možda najvažniji čimbenik rizika u razvoju NAION.

Hayreh i suradnici analizirali su 406 bolesnika s NAION s pozornošću na udružene bolesti. Oni opisuju tri velike kategorije bolesti udružene s NAION:

1. Bolesti poput hipertenzije i dijabetesa koje stvaraju vaskularne promjene u krvnim žilama papile vidnog živca. Te bolesti najvjerojatnije imaju uzročnu ulogu u patogenezi NAION.
2. Bolesti koje pokazuju značajnu udruženost, ali ne i izravnu s razvojem NAION. Naime, te su bolesti i NAION zajednička moguća manifestacija drugih bolesti. Na primjer, iako se cerebrovaskularna okluzivna bolest s malim krvnim žilama pojavljuje s povećanom incidencijom u bolesnika s NAION, nije u izravnoj uzročno-posljedičnoj vezi. Njihov zajednički najčešći čimbenik rizika su ateroskleroza, hipertenzija i diabetes mellitus.
3. Poremećaji koji se javljaju izolirano ili u manjim skupinama bolesnika s NAION, ali bez jasne patogenetske povezanosti.

*Patogeneza*

NAION je uzrokovan, kako se smatra, vaskularnom insuficijencijom koja vodi do ishemije glave vidnog živca. Ova hipoteza potkrijepljena je s više istraživanja, uključujući iznenadni gubitak vida, što je tipično za vaskularne bolesti, uobičajeno pojavljivanje u starijih osoba sa sistemskim vaskulopatijama (Hayreh i sur., 1994),[14] nedostatkom kliničkih ili histopatoloških dokaza inflamacije te eksperimentalnom produkcijom kliničke slike nalik NAION u majmuna s okluzijom posteriornih cilijarnih arterija (McLeod i sur., 1980).[23]

Kritična područja zahvaćanja i u arterijskom i nearterijskom obliku AION su prelaminarni, laminarni i bliski retrolaminarni dijelovi vidnog živca. Naime, iako je najpovršniji dio prelaminarnog dijela glave vidnog živca opskrbljen ograncima središnje mrežnične arterije, i prelaminarni i laminarni dio papile opskrbljeni su primarno ograncima posteriornih cilijarnih arterija. Doprinos peripapilarne žilnice papili je minimalan u usporedbi s izravnim doprinosom paraoptičkih ogranaka kratkih posteriornih cilijarnih arterija (Onda i sur., 1995).[24] Iza lamine kribroze, vidni živac opskrbljen je primarno putem pijalnog pleksusa koji prima doprinos od stražnjih cilijarnih arterija, ekstraneuralnih ogranaka središnje mrežnične arterije te malih ogranaka iz različitih orbitalnih arterija. Posebnosti vaskularne anatomije laminarnog i prelaminarnog dijela papile mogu objašnjavati vulnerabilnost prema infarkciji. I funkcionalna svojstva vaskulature papile (na primjer, sposobnost autoregulacije krvnih žila papile) može imati ulogu u njezinoj vulnerabilnosti (Hayreh i sur., 1994).[14]

Osim vaskularnih anatomskih razmatranja, strukturni i mehanički čimbenici vezani uz papilu mogu pokazati sklonost prema vaskularnoj bolesti. Većina istraživača našla je u bolesnika s NAION obično male papile s malom ekskavacijom. Burde je 1993. tipičnu papilu u NAION nazvao »disc at risk«.[25] Ona je obilježena malom fiziološkom ekskavacijom, elevacijom rubova papile debljim slojem živčanih vlakana, anomalijama ogranaka krvnih žila te pojavom stisnute ili male papile. Burde je proširio koncepciju »papile rizika« prema drugim vaskularnim i metaboličkim bolestima papile vidnog živca, kao što je dijabetička papilopatija i LHON.

Patološki uzorci u bolesnika s NAION su rijetki.

Levin i Louhab 1996. opisali su 70-godišnjaka s unilateralnim NAION kratko nakon tromboembolektomije s aortofemoralnim presatkom.[26] Umro je zbog renalnih komplikacija i pankreatitisa 20 dana potom. Histopatološki pregled zahvaćenog vidnog živca pokazao je dobro demarkirano područje aksonalnog gubitka, zajedno s umjerenom gliozom i skvrčavanjem. Gubitak aksona bio je u gornjem dijelu vidnog živca, dok su pijalna septa ostala intaktna. U pijalnim, stražnjim cilijarnim ili centralnim mrežničnim arterijama nije nađen embolus niti su nađene bilo koje perivaskularne inflamacijske stanice. Ovi istraživači također nalaze apoptozu mrežničnih ganglijskih stanica, kao oblik programirane stanične smrti. Oni zaključuju da ishemička ozljeda mrežničnih ganglijskih aksona inducira apoptozu te sugeriraju da farmakološka inhibicija apoptoze ganglijskih stanica može pomoći u liječenju NAION. Salazar i suradnici 2001. upozoravaju na mogućnost razvoja mehanizma apoptoze s mogućom udruženošću stanične nekroze u unutarnjem nuklearnom sloju mrežnice (Salazar i sur., 2001).[27]

Cerovski i suradnici 1999. daju kraće razjašnjenje mehanizama neuronskog oštećenja i smrti mrežničnih ganglijskih stanica.[28]

Iako se smatra da je NAION uzrokovan okluzijom opskrbe stražnjih cilijarnih arterija u laminarnom, prelaminarnom ili bliskom retrolaminarnom području papile vidnog živca, patološka istraživanja općenito ne dokazuju taj proces. Stoga se čini preporučljivo složiti s mišljenjem Becka i suradnika

(1987)[17] te s Burdeom (l993)[25] da je patogeneza NAION multifaktorska i da veličina i oblik papile i ekskavacije može biti važnija nego mehanizmi ishemije. Dostupni dokazi upućuju na abnormalnosti u krvnom optoku koje mogu biti povezane s poremećajima u autoregulaciji, sniženju perfuzije ili s formiranjem tromba.

*Klinička obilježja*

Tipično prvi simptomi koje zapaža bolesnik jesu *zamagljen vid* ili gubitak dijela vidnog polja ili oboje, dok se u nekih razvije amauroza. U većine bolesnika nema prolaznog oštećenja vida prije razvitka iznenadnog gubitka vida, iako u nekih bolesnika prethode opskuracije vida. Prema IONDT u 5% bolesnika javile su se prethodne opskuracije.

Gubitak vida u NAION je u pravilu bezbolan, međutim neki autori izvješćuju o nekom obliku boli odnosno periokularne neugode u manjim postocima, dok se u IONDT ocjenjuje incidencija 10%. Neki smatraju da bol kod NAION nikada nije jaka i nikada nije udružena s očnim pokretima. Naš je stav da je *bol* odnosno okularna neugoda uobičajeno povezana s optičkim neuritisom, iako zbog takvih pritužbi bolesnika ne bi trebalo isključiti mogućnost da se radi o NAION.

Inicijalna *vidna oštrina* varira od 1.0 do amauroze. Općeniti je stav da razina oštećenja ovisi o dobi te trajanju sistemskih bolesti (dijabetes, hipertenzija). U većine bolesnika javlja se oštećenje *kolornog vida* koje je obično u korelaciji s oštećenjem vidne oštrine, za razliku od optičkog neuritisa gdje je kolorni vid oštećen i kod relativno očuvane vidne oštrine.

Ispadi *vidnog polja* javljaju se uvijek, iako ih je katkada teže otkriti kod blagih afekcija. Većina ispada su donji, nerijetko altitudinalni ili kvadrantni ispadi, a također se mogu vidjeti centralni skotomi, lučni ispadi, općenito suženje ili kombinacije navedenoga.

Gotovo svako oko s NAION ima relativni aferentni pupilarni defekt – *RAPD* (IONDT, 1996). Naravno, iznimka su bolesnici s ranijom ili koincidentnom afekcijom drugoga vidnog živca. U pravilu, jače oštećenje vidne oštrine ili vidnog polja povezano je s izraženijim oblikom *pupilarnog defekta*.

*Oftalmoskopski* pregled pokazuje edem papile, koji može biti difuzan ili fokalan. Može se javiti kao masivan edem ili posve blago zamagljenje peripapilarnog sloja živčanih vlakana. Kada je fokalan, edem obično korespondira s ispadima vidnog polja. Bez obzira na to je li difuzan ili fokalan edem papile može biti blijed ili hiperemičan, no češće je blijed. Pretežito se također mogu zapaziti pojedinačna ili multipla krvarenja plamenasta oblika na papili ili blizu papile. Nadalje, mogu se vidjeti i cotton-wool eksudati, a retinalne arterije su često fokalno ili općenito sužene i atenuirane. Iako se tvrdi eksudati rijetko pojavljuju, mogu u makuli uzrokovati polovičnu ili potpunu zvjezdastu figuru.

*Fluoresceinska angiografija* u NAION demonstrira odgođeno punjenje papile; međutim nema konzistentnog odgađanja u punjenju susjedne peripapilarne žilnice (Arnold, 1994).[29] Nasuprot tomu, arterijski AION je obilježen bitnim odgađanjem u žilničnom punjenju (Siatkowski i sur., 1993).[30]

*Klinički tijek*

Slabljenje vidne oštrine te vidnog polja može napredovati tijekom nekoliko dana ili tjedana nakon pojave prvih simptoma (Kline, 1988).[31]

Podaci o *oporavku vida* variraju od istraživanja do istraživanja. Francois je 1976, kao jedan od najpoznatijih ranih istraživača, smatrao da je NAION uzrokovana kompletnom infarkcijom i da nema izgleda za oporavak vidne funkcije.[32] Drugi su istraživači kasnije našli mnogo povoljniji klinički tijek i oporavak (Arnold, 1994).[29] Možda najpovoljniji tijek oporavka daju podaci IONDT (Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group, 1996).[9] Najneočekivaniji i svakako vrlo ohrabrujući su nalazi visokog postotka spontanog oporavka vidne oštrine opservirani u neliječenoj randomiziranoj skupini. 42,7% u toj skupini oporavilo je svoj vid za tri ili više redova. Jedan razlog ovako visokog postotka oporavka u odnosu na ranija istraživanja moguće je varijabilno razdoblje praćenja u ranijim istraživanjima, a i mogući izostanak detekcije oporavka u nekih bolesnika.

NAION rijetko ponovno zahvaća isto oko.

*Zahvaćanje obaju oka*, simultano i nesimultano događa se u 10,5–73% bolesnika (Beri i sur., 1987),[33] a pretežito nesimultano. Tijekom razdoblja 1–3 godine u IONDT u 12% randomiziranih liječenih ili neliječenih bolesnika razvio se NAION na drugom oku (IONDT, 1996).[9]

Novi podaci IONDT 2002. pokazuju da je incidencija pojavljivanja na pratećem oku bila 14,7% u praćenju dužem od 5 godina. Porast incidencije povezan je bio s dijabetesom, ali ne i s dobi, spolom ili s pušenjem.[34]

Bolesnici s bilateralnom, nesimultanom NAION obično se jave oftalmologu s edemom papile na jednom oku i atrofijom vidnog živca na drugom oku. Iako takva slika fundusa može pobuđivati sumnju na Foster-Kennedyjev sindrom, tijek bolesti i klinička slika posve su drugačiji budući da bolesnik trpi *akutni* gubitak vidne funkcije u oku s edemom papile te također ima anamnezu *iznenadnog* gubitka vida na suprotnom oku. Ovi simptomi nisu sukladni sa zastojnom papilom i porastom intrakranijalnog tlaka, ali se slažu s ishemijom ili inflamacijom.

Bilateralno simultano zahvaćanje NAION vrlo je rijetko, posebice u usporedbi s učestalošću bilateralnoga simultanog arterijskog AION (Bone i sur., 1996).[35] Međutim, poseban tip NAION javlja se u juvenilnih dijabetičara simultano u oba oka u 30% bolesnika (Regillo i sur., 1995).[36]

*Dijabetička papilopatija* je atipičan oblik NAION i prvi put su ju opisali Lubow i Makley, 1971.[37] Pretežito se javlja prolazni unilateralni ili bilateralni edem papile vidnog živca u mladih dijabetičara s minimalnim vidnim simptomima koji spontano nestaju unutar nekoliko tjedana. Katkada se javljaju prolazni ili trajni lučni ispadi vidnog polja, iako pretežito postoji samo povećanje slijepe pjege. Vidna oštrina obično se oporavlja s povlačenjem edema. Hayreh i Zahorouk su 1981. našli da oči s dijabetičkom papilopatijom obično pokazuju prominentne, dilatirane, teleangiektatične krvne žile na papili koje imitiraju neovaskularizaciju papile, iako se ista obilježja ne nalaze na fluoresceinskoj angiografiji (de Ungria i sur., 1995).[38,39] Ovaj fenomen je srodan s fenomenom obilne perfuzije nakon tipične NAION (Friedland i sur., 1996).[40] S povlačenjem edema papile ove krvne žile obično nestaju, iako katkada mogu perzistirati. Dijabetička papilopatija može se razviti u očima s proliferativnom i preproliferativnom dijabetičkom retinopatijom, ali i u očima bez nalaza retinopatije.

Nadalje, treba istaknuti da se u bolesnika s juvenilnim dijabetesom također može razviti i tipična NAION s trajnim oštećenjem vidne oštrine i vidnog polja. U nekih se bolesnika može razviti i prava neovaskularizacija papile vidnog živca nakon povlačenja vidnih simptoma i edema papile (Ho i sur., 1995).[41]

Iako je dijabetička papilopatija inicijalno opisana u juvenilnih dijabetičara, stanje se može pojaviti u dijabetičara odrasle dobi (Regillo i sur., 1995).[42]

Može se zaključiti da se klinička obilježja dijabetičke papilopatije djelomično razlikuju od tipičnog oblika NAION, međutim ovo je stanje vjerojatno varijanta NAION sa sličnom patogenezom.

*Liječenje*

Preporučuje se i medikamentno i kirurško liječenje. Ni jedno ne pokazuje signifikantnu korisnost.

U bolesnika s *tipičnim* značajkama za AION (npr. akutni nastup, unilateralni gubitak vida, ipsilateralni edem papile optikusa, bolesnici starije životne dobi) nije potrebno izvoditi MRI. Glavni entitet koji se mora isključiti u AION je divovski arteritis (GCA). Treba se ispitati sedimentacija i ostala odgovarajuća evaluacija za GCA s AION u svih bolesnika iznad 50 godina života. Bolesnici s *atipičnim* značajkama (vidi tablicu 3) trebaju se evaluirati i zbog ostalih etioloških čimbenika za optičku neuropatiju (npr. inflamatornu, infiltrativnu, kompresivnu optičku neuropatiju). Ako se nakon 2–4 tjedna javi progresija, prema našem mišljenju treba promptno provesti daljnju evaluaciju uključujući neuroradiološko pretraživanje, odnosno isključiti druge moguće uzroke kontinuirane optičke neuropatije.

Nažalost, iako se pokušalo u prošlosti s kortikosteroidima (sustavno, retrobulbarno), antikoagulancijama, dipiridamolom, acetazolamidom, hemodilucijom, vazodilatatorima, vazopresorima, atropinom, norepinefrinom i difenilhidantoinom, ne postoji dokazana terapija za NAION. Ni hiperbarično liječenje kisikom nije se pokazalo metodom izbora u liječenju (Bojić, 1995).[43]

Vjerujemo da će se buduće liječenje NAION pokazati boljim od prirodnog tijeka bolesti (IONDT). Mnoštvo ranijih izvještaja o liječenju NAION ograničeno je retrospektivnom zamisli, nestandardnim metodama skupljanja podataka ili mjerenja, malenim uzorcima i varijabilnošću (obično relativno kratkom) duljine praćenja.

Preporučuje se i medicinska kontrola hipertenzije, dijabetesa i drugih pretpostavljenih čimbenika rizika za vaskulopatije, kao i prestanak pušenja (Chung, l994),[44] no ne postoje dobro kontrolirani podaci o učinkovitosti takvih mjera za smanjenje zahvaćenosti suprotnog oka. Nadalje, preagresivna kontrola arterijske hipertenzije mogla bi potencijalno biti opasnom u bolesnika u kojih je akutna i/ili noćna hipotenzija pozadinska etiologija za NAION (Hayreh, 1994).[14] U bolesnika s malignom hipertenzijom prebrzo sniženje krvnog tlaka može biti rizik za precipitiranje NAION na suprotnom oku.

Iako su Guyer i sur. (Guyer, l985)[45] izvijestili o značajno višoj učestalosti cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti u 200 bolesnika s idiopatskim AION, Hayreh i sur. nisu pronašli povećani rizik za kasnije cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti (Hayreh, l994).[14] Neki autori nisu našli povećani rizik od uobičajenih cerebrovaskularnih bolesti magnetnom rezonancijom (MR) glave u 9 bolesnika s NAION, dok su Arnold i sur. izvijestili o povećanom broju ozljeda bijele tvari središnjega živčanog sustava MR pretragom mozga u bolesnika s NAION (Arnold, l995).[46] Fry i sur. nisu pronašli značajnu razliku u stenozi karotida u 15 bolesnika s AION nasuprot kontrolnoj skupini (Fry, 1993).[47] Nekoliko je autora izvijestilo da nema značajne povezanosti između AION i ekstrakranijske okluzivne bolesti karotida. AION se rijetko pripisuje emboličkoj bolesti. Mi ne provodimo dodatnu neinvanzivnu evaluaciju karotida ili kardijalnog sustava u bolesnika s NAION osim ondje gdje postoje drugi znakovi bolesti karotida, kao što je očni ishemični sindrom ili embolija retine, ili iz povijesti bolesti proizlazi podatak o prolaznom ili perzistentnom fokalnom neurološkom deficitu (Horton, 1995).[48] MR pretrage glave nisu indicirane u bolesnika s tipičnom unilateralnom NAION (Arnold, 1995).[46] Međutim, ondje gdje je potrebno dodatno diferencirati u odnosu na tipični optički neuritis, MRI pretraga vidnih živaca može pomoći (Rizzo, 2002).[49]

Noviji izvještaji upućuju i na to da uporaba sildenafil citrata (Viagra) može biti udružena s NAION (Pomeranz i sur., 2002).[50]

Također se zapaža porast incidencije NAION nakon operacije katarakte te da anamneza NAION na kontralateralnom oku povisuje rizik (McCulley, 2001).[51]

## NAION i liječenje aspirinom

Aspirin se često daje bolesnicima nakon razvoja NAION, no ne izgleda kako to ima bilo kakvog korisnog djelovanja u liječenju na eventualne posljedice za vid (Botelho, 1996).[52] Neki su autori, međutim, predložili da bi liječenje aspirinom moglo smanjiti rizik od razvoja NAION na suprotnom oku (Beck, 1997).[53] Sanderson i sur. proveli su 1995. retrospektivnu ocjenu u 101 bolesnika s AION za više od 3 godine.[54] Zahvaćenost suprotnog oka pojavila se u 33 bolesnika, od kojih 23 nisu uzela aspirin (u usporedbi s 47 bolesnika s aspirinom od 68 u kojih nije nastupila zahvaćenost suprotnog oka). Ti autori procjenjuju da je trostruko smanjenje zahvaćenosti drugog oka (p=0.0005) u bolesnika koji su uzimali aspirin dovoljno za zaključak kako liječenje aspirinom značajno smanjuje relativni rizik za NAION suprotnog oka. Beck je izvijestio o rezultatima ispitivanja (270 od 350 neurooftalmologa se odazvalo). Među oftalmolozima (N=188) 60% obično ili uvijek propisuje aspirin (obično 325 mg na dan); 6% propisuje ga oko polovicu vremena; i 34% povremeno ili nikad ne propisuje aspirin. Među neurolozima (N=82) postotak je bio 71%, 10% i 19% (Beck, 1997).[53]

U svjetlu moguće povezanosti između NAION i cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (npr. hipertenzija, dijabetes) te uočenog smanjenja u morbiditetu i mortalitetu bolesnika s cerebrovaskularnim i kardiološkim (npr. infarkt miokarda) bolestima (Roth, 1994)[55] liječenih aspirinom, naša uobičajena praksa je (dok se ne provede prospektivni pokus) da liječimo bolesnike s NAION (u kojih nema kontraindikacija) niskom dnevnom dozom aspirina (100 mg).

*Postoji li neko drugo liječenje za NAION?*

Nedavno je objavljeno pilotsko kliničko istraživanje o djelotvornosti levodope na NAION sa zanimljivim rezultatima. Johnson i sur. izvijestili su 1996. o prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj kliničkoj studiji o 20 osoba s NAION, sa srednjim trajanjem od 30 mjeseci. Ispitanici su randomizirani na nisku dozu levodope i karbidope ili placebo tijekom tri tjedna.[56]

Dvanaestog tjedna skupini s levodopom određena je viša, konvencionalna doza levodope i karbidope tijekom dodatna tri tjedna. U dvanaestom tjednu, u skupini s levodopom došlo je do značajne (p=0,16) srednje razlike u poboljšanju vidne oštrine od 5,9 slova od onih iz placebne skupine, a u dvadesetčetvrtom tjednu učinak liječenja je ostao (p=0,36). Zatim je bio srednji dobitak od 7,5 slova u skupini s levodopom u usporedbi s placebnom skupinom, a 3 su ispitanika osjetila podvostručenje vidnog kuta, što znači dobitak od najmanje 15 slova. Nisu nađena značajna poboljšanja kolornog vida ili vidnog polja. Johnson i suradnici 2000. g. ustraju na korisnosti levodope ako se liječenje započne što ranije od nastanka oštećenja vida.[57] Nedvojbeno su potrebna veća populacijska istraživanja i intervali s duljim praćenjem kako bi se potvrdili ti početni obećavajući rezultati, a i prerano je reći s bilo kakvom sigurnošću da je levodopa djelotvorna u liječenju NAION.

## Fenestracija ovojnice vidnog živca u NAION

Početni izvještaji o poboljšanju vida nakon fenestracije ovojnice vidnog živca (ONSF) kod NAION bili su ohrabrujući (Kelman, 1991).[58] Sljedeći izvještaji bili su mješovitih rezultata (Flaharty, 1993).[59] Kasnije se započelo s dobro zamišljenim, slijepim, prospektivnim, randomiziranim IONDT istraživanjem u 25 kliničkih centara uz potporu američkog Nacionalnog očnog instituta (IONDT, 1995).[60] Inkluzivni kriteriji sadržavali su kliničke sindrome sukladne s NAION (npr. akutni, unilate-

ralni gubitak vida, relativni aferentni pupilarni defekt, edem vidnog živca itd.; dob viša od 50 godina; vizualni simptomi za manje od 14 dana nakon početka i vidna oštrina 0,2 ili još lošije). Bolesnici su randomizirani u skupinu ONSF (119 bolesnika) i kontrolnu (125 bolesnika). Kirurški zahvat su izveli iskusni kirurzi koji su sudjelovali u istraživanju. Temeljni rezultat mjerenja bio je 3 ili više redova poboljšanja vidne oštrine nakon 6 mjeseci, a srednja devijacija vidnog polja na Humphrey Field Analyzeru (program 24-2) bila je druga mjera za rezultate. Angažman je zaustavljen u rujnu 1994. na preporuku Odbora za studijske podatke i sigurnost nadzora. Nakon 6 mjeseci, 32,6% iz ONSF (kirurške) skupine imali su poboljšanje 3 ili više redova vidne oštrine u usporedbi s 42,7% u kontrolnoj skupini; no, 23,9% u ONSF skupini imalo je gubitak 3 ili više redova vidne oštrine u usporedbi sa samo 12,4% u kontrolnoj skupini. Također su podaci o vidnim poljima potvrdili izostanak koristi od kirurškog zahvata. Podaci nakon 3 mjeseca i oni od 12 mjeseci potvrdili su nalaze podataka od 6 mjeseci. Nadalje, nije bilo indikacije za korisnost ONSF u podgrupi bolesnika s progresivnim gubitkom vida. Autori su zaključili kako »ONSF nije djelotvoran i mogao bi štetiti u NAION« (IONDT, 1995), no bili su oprezni u izjavi da ne bi »mogli preporučiti s obzirom na sigurnost i djelotvornost, taj kirurški zahvat i za ostala stanja« (IONDT, 1995).[60]

Sada većina autora smatra da fenestraciju ovojnica vidnog živca ne bi trebalo provoditi za NAION (Beck, 1995; Smith, 1995).[61,62]

## LITERATURA


1. *Kurz O.* Über papillitis arteriosclerotica. Ophthalmologica 1948;116: 281–5.
2. *Kadlecova V.* Oedema papillae ischaemicum. Cesk Oftalmol 1951;7: 388–94.
3. *Bonamour G.* Les atrophies optiques chez les hypertendus arteriels. Bull Soc Ophthalmol Fr 1954;1:120–2.
4. *Francois J, Verriest G, Baron A.* Pseudo-papillities vasculaire. Bull Soc Ophthalmol Fr 1956;69:36–57.
5. *Francois J.* Vascular pseudopapillitis: Ischemic optic neuropathy. Ann Ophthalmol 1976;11:901–19.
6. *Miller GR, Smith JL.* Ischaemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1966; 62:103–15.
7. *Hayreh SS.* Anterior ischaemic optic neuropathy: I. Terminology and pathogenesis. Br J Ophthalmol 1974;58:955–63.
8. *Horvat S.* Neurooftalmologija. U: Čupak K i sur. Oftalmologija. JUMENA: Zagreb 1985;454.
9. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial research Group. Characteristics of Patients with nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression. Arch Ophthalmol 1996;114:1366–74.
10. *Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO et al.* Incidence of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1997; 123:103–7.
11. *Cerovski B, Horvat S.* Ishemičke forme oštećenja vidnog živca. Acta Ophthalmol Iugosl 1986;24:93–7.
12. *Cerovski B, Šarić B.* Risk factors in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Acta Med Iugosl 1990;44(5):533–40.
13. *Johnson LN, Arnold AC.* Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Neuroophthalmol 1994;14:38–44.
14. *Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA et al.* Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1994;118:766–80.
15. *Cerovski B, Car Z, Brzović Z, Šikić J.* Classic migraine and visual field defects. Acta Med Croat 1995;49(3):127–31.
16. *Cerovski B, Šikić J, Vidović T, Ekert M, Huljev I, Tojagić M, Bojić L.* Anterior ischemic optic neuropathy in diabetics: a case report. Neurol Croat 1997; 46(3–4):91–6.
17. *Beck RW, Servais GE, Hayreh SS.* Anterior ischemic optic neuropathy: IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. Ophthalmology 1987; 94:1503–8.
18. *Talks SJ, Chong NH, Gibson JM et al.* Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Eye 1995;9:85–8.
19. *Acheson JF, Sanders MD.* Coagulation abnormalities in ischaemic optic neuropathy. Eye 1994;8:89–92.
20. *Bertram B, Remky A, Arend O et al.* Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive disease. German J Ophthalmol 1995;4: 332–5.
21. *Mojon DS, Hedges TR 3rd, Ehrenberg B et al.* Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 2002;120(5):601–5.
22. *Perić S, Cerovski B, Perić P.* Anterior ischaemic optic neuropathy in patient with rheumatoid arthritis – Case report. Coll Antropol 2001;25 (Suppl):67–70.
23. *McLeod D, Marshall J, Kohner EM.* Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischaemic disc swelling. Br J Ophthalmol 1980;64: 247–61.
24. *Onda E, Cioffi GA, Bacon DR et al.* Microvasculature of the Human Optic Nerve. Am J Ophthalmol 1995;120:92–102.
25. *Burde RM.* Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1993;116:759–64.
26. *Levin LA, Louhab A.* Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1996; 114:488–91.
27. *Salazar JJ, Ramirez AI, de Hoz R et al.* Apoptosis in ischemic optic neuropathy. Arch Soc Esp Oftalmol 2000;75(12):819–24.
28. *Cerovski B, Juri J, Ekert M, Popović-Suić S.* What is the scope of current achievements in optic neuroprotection? Ophthalmol Croat 1999;8(1–4): 3–7.
29. *Arnold AC, Hepler RS.* Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1994;117:222–30.
30. *Siatkowski RM, Gass JD, Glaser JS et al.* Fluorescein angiography on the diagnosis of giant cell arteritis. Am J Ophthalmol 1993;115:57–63.
31. *Kline LB.* Progression of visual field defects in ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1988;106:199–203.
32. *Francois J.* Vascular pseudopapillitis: Ischemic optic neuropathy. Ann Ophthalmol 1976;11:901–19.
33. *Beri M, Klugman MR, Kohler JA et al.* Anterior ischemic optic neuropathy: VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. Ophthalmology 1987;94:1020–8.
34. *Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, Dickersin K.* The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. Am J Ophthalmol 2002; 134(3):317–28.
35. *Boone I, Massry GG, Frankel RA et al.* Visual outcome in bilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 1996;103: 1223–8.
36. *Regilo CD, Brown GC, Savino PJ et al.* Diabetic papillopathy: Patient characteristics and fundus findings. Arch Ophthalmol 1995;113:889–95.
37. *Lubow M, Makley TA Jr.* Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1971;85:417–22.
38. *Hayreh SS, Zaharouk RM.* Anterior ischemic optic neuropathy: VI. In juvenile diabetics. Ophthalmologica 1981;182:13–28.
39. *de Ungria JM, Del Priore LV, Hart W.* Abnormal disc vessels after diabetic papillopathy. Arch Ophthalmol 1995;113:245–6.
40. *Friedland S, Winterkorn JMS, Burde RM.* Luxury perfusion following anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 1996;16:163–71.
41. *Ho AC, Maguire AM, Yannuzzi LA et al.* Rapidly progressive optic disk neovascularization after diabetic papillopathy. Am J Ophthalmol 1995; 120:673–5.
42. *Regilo CD, Brown GC, Savino PJ et al.* Diabetic papillopathy: Patient characteristics and fundus findings. Arch Ophthalmol 1995;113:889–95.
43. *Bojić L, Cerovski B, Bućan K et al.* Hyperbaric oxygen for treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.Acta Med Croat 1995;49 (3):133–6.
44. *Chung SM, Gay CA, McCrary JA 3rd.* Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobaco use. Ophthalmology 1994;101:779–82.
45. *Guyer DR, Miller NR, Auer CL et al.* The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1985;103:1136–42.
46. *Arnold AC, Hepler RS, Hamilton Dr et al.* Magnetic resonance imaging of the brain in nonarteritic ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 1995;15:158–60.
47. *Fry CL, Carter JE, Kanter M et al.* Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. Stroke 1993; 24:539–42.
48. *Horton JC.* Embolic cilioretinal artery occlusion with atherosclerosis of the ipsilateral carotid artery. Retina 1995;15:441–4.
49. *Rizzo JF 3rd, Andreoli CM, Rabinov JD.* Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ishemic optic neuropathy. Ophthalmology 2002;109(9):1679–84.
50. *Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM, Egan RA.* Sildenafil-associated Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Ophthalmology 2002; 109(3):584–7.
51. *McCulley TJ, Lam BL, Feuer WJ.* Incidence of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated with Cataract Extraction. Ophthalmology 2001;108(7):1275–8.
52. *Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC.* The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1996;121:450–1.

53. *Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS.* Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1997; 123:212–7.
54. *Sanderson M, Kupersmith M, Frohman L et al.* Aspirin reduces anterior ischemic optic neuropathy in the second eye. ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:196.
55. *Roth GJ, Calverly DC.* Aspirin, platelets, and thrombosis: Theory and practice. Blood 1994;83:885–98.
56. *Johnson LN, Gould TJ, Krohel GB.* Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with nonarteritic anterior ishemic optic neuropathy of longer than six months duration. Am J Ophthalmol 1996;121:77–83.
57. *Johnson LN, Guy ME, Krohel GB, Madsen RW.* Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 2000;107(3):521–6.
58. *Kelman SE, Elman MJ.* Optic nerve sheath decompression for nonarteritic ischemic optic neuropathy improves multiple visual function measurements. Arch Ophthalmol 1991;109:667–71.
59. *Flaharty PM, Sergott RC, Lieb W, Bosley TM, Savino PJ.* Optic nerve sheath decompression may improve blood flow in anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 1993;100:297–302.
60. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. JAMA 1995;273: 625–32.
61. *Beck RW.* Optic nerve sheath fenestration for anterior ischemic optic neuropathy? The answer is in (editorial). J Neuro-ophthalmol 1995;15:61–2.
62. *Smith DB.* Ischemic optic neuropathy decompression trial (letter). JAMA 1995;274:612.

# Vijesti
# News

## Svjetski kongres dječje kirurgije
## 4. Hrvatski kongres dječje kirurgije
## 12. sastanak Svjetske federacije asocijacija dječjih kirurga (WOFAPS)
## Međunarodni tjedan pedijatrijske medicine

*Zagreb od 22. do 27. lipnja 2004. godine*

*Predsjednik kongresa:* prim. Ivan Fattorini, dr. med.

| KOTIZACIJA (u Euro) | Rana kotizacija 1. travnja | Kasna kotizacija | Na kongresu |
|---|---|---|---|
| Sudionici | 400 | 450 | 500 |
| Osobe u pratnji, studenti, medicinske sestre | 200 | 250 | 300 |

*Congress Secretariat:*
Predsjednik organizacijskog odbora
Dr. Zoran Barčot, faks: +3851/4600-169, tel. +3851/4600-170
Children's Hospital Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,
www.zagreb2004.kdb.hr, e-mail: zagreb2004@kdb.hr

# PRVA »ON-LINE« TRAJNA TELEEDUKACIJA IZ GASTROENTEROLOGIJE U HRVATSKOJ

## FIRST »ON-LINE« CONTINUING TELEEDUCATION OF GASTROENTEROLOGY IN CROATIA

ROLAND PULANIĆ, HRVOJE IVEKOVIĆ, DRAŽEN PULANIĆ, HRVOJE VRAŽIĆ, RAJKO OSTOJIĆ, MARINA PREMUŽIĆ, ŽELJKO LEPOGLAVEC*

**Deskriptori:** Gastroenterologija – edukacija; Teleedukacija; Trajna medicinska edukacija – metode; Hrvatska

**Sažetak.** Ekspanzija i popularnost Interneta omogućili su sve masovniju uporabu telemedicine, čiji važan dio postaje i teleedukacija. Takvo »on-line« učenje na daljinu posebno je važno kod bolesti s velikim javnozdravstvenim utjecajem, kakve su zbog svoje učestalosti bolesti gastrointestinalnog, hepatobilijarnog i pankreasnog sustava. Ovaj rad prikazuje projekt »Teleinterventna gastroenterologija – TIGEL« započet u svibnju 2001. godine u Centru za intervencijsku gastroenterologiju, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Rebro, KBC Zagreb. U sklopu projekta izgrađeno je web mjesto na poslužitelju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (www.mef.hr/edumed/gastro/index.html), a među najvažnijim zadacima projekta je kontinuirana liječnička teleedukacija iz gastroenterologije. Uz opis navedenog projekta, jednog od začetnika trajne »on-line« edukacije u Hrvatskoj, u radu se prikazuju brojne prednosti, ali i još neriješeni problemi medicinske teleedukacije, oblika trajnog usavršavanja od kojeg se mnogo očekuje a koje je još u začecima razvoja.

**Descriptors:** Gastroenterology – education; Education, distance; Education, medical, continuing – methods; Croatia

**Summary.** The expansion and popularity of the Internet created the expansion of telemedicine, with teleeducation as its important part. Such on-line distance learning is especially important for diseases being in the focus of public health interest, as diseases of the gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic system due to their frequency. Therefore, in this study is shown the »TIGEL project of teleinterventional gastroenterology« that was launched in May 2001 at the Center for Interventional Gastroenterology, Department of Gastroenterology, University Department of Medicine, Zagreb University Hospital Center. The project includes creation of a web site at the server of the Zagreb University School of Medicine (www.mef.hr/edumed/gastro/index.html), and among the most important goals of the project is continuous medical teleeducation in gastroenterology. Beside description of the project, one of the founders of continuous on-line medical education in Croatia, this work describes many advantages but also some still unsolved questions considering medical teleeducation, a very promising but still developing way of education.

Liječ Vjesn 2003;125:271–274

Internet i cjelokupna informatizacija društva dramatično su promijenili svakodnevni rad i komunikaciju među ljudima. Internet se razvio u najmoćniju bazu znanja, s neobično velikom količinom informacija dostupnih svakom pojedincu. Dovoljno je spomenuti da se prema nekim procjenama dnevno na Internetu stvori oko 7 milijuna novih stranica, što uključuje samo statične web stranice koje su dostupne običnim pretraživačkim alatima, dok je sveukupni broj novih stranica čak višestruko veći.[1] Takva ekspanzija izvora i dostupnosti podataka utjecala je i na razvoj telemedicine.[2] U SAD-u je oko 60 milijuna osoba tražilo »on-line« informacije o zdravlju 1998. godine, više od četvrtine gastroenteroloških bolesnika nalazilo je informacije o svojim bolestima na webu, a računa se da će se više od dvije trećine u budućnosti koristiti webom kao izvorom informacija.[3] Razvija se i teleedukacija. Naime, nakon učenja s pomoću računala, što je bila novost 20. stoljeća, na početku 21. stoljeća naglasak u edukaciji stavlja se na učenje putem Interneta.[4–6] Tu posebno mjesto zauzima kontinuirana medicinska teleedukacija, »on-line« edukacija odnosno »učenje na daljinu«. Naime, trajna medicinska izobrazba, njezina evaluacija i postupak skupljanja bodova potrebnih za relicenciranje dužnost je liječnika koji rade na neposrednim poslovima zdravstvene zaštite, i u svijetu[7] i u Hrvatskoj.[8] S pomoću Interneta, odnosno weba – najpopularnijeg mrežnog servisa za pretraživanje i prikaz informacija – mogu se zaobići ograničenja dosadašnjeg modela trajne medicinske edukacije. Naime, tradicionalni oblici kontinuirane medicinske edukacije, poput organiziranja tečajeva, seminara, simpozija i kongresa, ograničeni su mjestom i vremenom održavanja, prostorom izvođenja i cijenom (dolazak sudionika na tečaj iz udaljenih mjesta, smještaj, izostanak s radnog mjesta, financijski uvjeti i tako dalje). Stoga, iskoristiti potencijal Interneta u edukacijske svrhe novi je izazov za učitelje medicine.[9] Danas se na Internetu mogu pronaći brojne web stranice koje sadržavaju tečajeve trajne medicinske teleedukacije u svijetu (npr. eMedicine, CMEcourses ili je moguće pratiti stručne novosti putem specijaliziranih web portala poput GastroHep ili Medscape/Gastroenterology). Primjerice, na cmelist.com može se pronaći više od 230

* **Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju** (doc. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.; doc. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.; Marina Premužić, dr. med.), **Zavod za hematologiju** (mr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.), **Poliklinika Nemetova, Zagreb** (Hrvoje Iveković, dr. med.), **Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet** (Hrvoje Vražić, stud. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju** (Željko Lepoglavec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. R. Pulanić, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za intervencijsku gastroenterologiju, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 18. ožujka 2003., prihvaćeno 18. rujna 2003.

web adresa koje nude više od 11 000 (!) tečajeva trajne *on-line* edukacije za liječnike.[10]

Uz World Wide Web, i drugi mrežni servisi mogu poboljšati i olakšati komunikaciju i edukaciju među liječnicima. To se osobito odnosi na e-poštu i web forume. Elektronička pošta (e-pošta, engl. *e-mail*), slično stvarnoj pošti, tekstualni je oblik komunikacije među korisnicima. Suvremeni uslužni programi za e-poštu (engl. *e-mail clinent software*) dopuštaju slanje audio-vizualnih datoteka u obliku priloga (engl. *attachment*), koje korisnik može pohraniti na vlastito računalo ili proslijediti drugim korisnicima na mreži. U kontekstu kontinuirane medicinske edukacije (KME), praktična primjena e-pošte odnosila bi se na brzu distribuciju nastavnih materijala korisnicima, kao i drugih obavijesti o nastavnim tečajevima. Također, e-pošta bi mogla poslužiti u telekonzultacijske svrhe, pri čemu valja poštovati etička i pravna načela sigurnosti zdravstvenih podataka.

Web forumi su interaktivni oblik komunikacije i obično su sastavni dio medicinskih web sjedišta koja omogućuju komunikaciju, diskusiju i konzultacije među liječnicima sa specifičnim interesima.[11] Pristup forumu obično zahtijeva registraciju, a moderator foruma prati priloge i diskusije na forumu. Web forumi su osobito pogodni za diskusiju stručnih materijala, prikaze slučajeva ili za učenje usmjereno problemom.

Telemedicina s teleedukacijom dodatno je važna kod bolesti s velikom javnozdravstvenom važnošću, poput bolesti gastrointestinalnog, hepatobilijarnog i pankreasnog sustava. Zbog svega navedenog u svibnju 2001. u Referentnom centru Ministarstva zdravstva za intervencijsku gastroenterologiju, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Rebro, KBC Zagreb počeo je telemedicinski projekt pod nazivom »TIGEL – Teleinterventna gastroenterologija«. Projekt je prihvaćen od Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske i dio je ponude trajne medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.[12] Zbog svoje važnosti ima potporu Ministarstva zdravstva, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatske liječničke komore (HLK). Cilj projekta je – uz unapređivanje gastroenterologije na razini cijele Hrvatske putem telekonzultacija i drugih web sadržaja – uspostavljanje kontinuirane teleedukacije liječnika iz gastrointestinalnog, hepatobilijarnog i pankreasnog sustava.

## Projekt »TIGEL-teleinterventna gastroenterologija« u kontinuiranoj medicinskoj edukaciji

U sklopu projekta TIGEL izgrađeno je web mjesto na poslužitelju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, organizirano u nekoliko cjelina (slika 1.). U cjelinama »O TIGEL-u« i »Zašto TIGEL?« opisani su ciljevi i svrha projekta, način i metode rada, korištena infrastruktura, očekivani korisnici projekta te ustanove i organizacije koje podupiru TIGEL s njihovim web adresama. Cjelina »Tko smo mi« donosi popis suradnika s dostupnim e-poštanskim adresama za komunikaciju i eventualne buduće telekonzultacije, cjelina »Edukacija« sadržava nastavne tekstove iz gastrointestinalnog, hepatobilijarnog i pankreasnog sustava, a »Forum« sadržava mogućnost web diskusije. Preostale rubrike su »Novosti« te »Korisni i zanimljivi linkovi«.

Za sam pristup web mjestu TIGEL-a nije potrebna registracija, već je zainteresiranim pojedincima omogućen pristup nastavnom gradivu (tekst, tablice i slike) te ostalim cjelinama TIGEL-a. Naime, iako je edukacija namijenjena ponajprije specijalistima interne medicine – gastroenterolozima, valja očekivati da će zbog velike javnozdravstvene važnosti teme TIGEL-a privući i liječnike drugih specijalnosti. Stoga je registracija korisnika nužna samo u dva slučaja: kod pristupanja



Slika 1. *Naslovna stranica web sjedišta TIGEL (www.mef.hr/edumed/gastro/)*
Figure 1. *Home page of the TIGEL web site (www.mef.hr/edumed/gastro/)*




Slika 2. *Diskusijski web forum TIGEL-a (http://web.mef.hr/phpBB2/viewforum.php?f=2). Registrirani korisnici mogu prikazati probleme s kojima se susreću u kliničkom radu, zajednički ih prodiskutirati s članovima projekta i drugim registriranim korisnicima te pokušati pronaći adekvatan dijagnostički i terapijski plan*
Figure 2. *Discussion web forum of TIGEL (http://web.mef.hr/phpBB2/viewforum.php?f=2). Registered users can present problems which they encounter in clinical work, discuss them together with project members and other registered users, and try to find an adequate diagnostic and therapeutic plan*

na diskusijski web forum (slika 2.) te kod pristupanja testu znanja (slika 3.).

Nastavne tekstove s pitanjima i problemskim primjerima iz prakse pišu vodeći stručnjaci u Hrvatskoj iz navedenih područja, koji su odgovorni za znanstvenu i stručnu kvalitetu edukacije. Svi su nastavni tekstovi recenzirani, evaluaciju provodi Povjerenstvo za stalno medicinsko usavršavanje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Povjerenstvo određuje recenzenta), a konačno odobrenje daje Fakultetsko vijeće za pitanja poslijediplomske nastave.[12] Trenutno je korisnicima dostupan tekst o gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti (GERB), koji sadr-




Slika 3. *»On line« prijava ispita*
Figure 3. *Signin-up for exam on-line*



Slika 4. *Nastavni tekst Gastroezofagealna refluksna bolest (http://www.mef.hr/edumed/gastro/tecaj/gerb/GERD.htm.)*
Figure 4. *Teaching text gastroesophageal reflux disease*

žava definiciju i učestalost bolesti, patofiziologiju, simptome i znakove, dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu, liječenje GERB-a s algoritmom te referentnu literaturu (slika 4.).

Nakon što se pročita nastavno gradivo, postoji mogućnost interakcije: korisnik može prokomentirati tekst na diskusijskom forumu, poslati tekst kolegama putem e-maila ili se izravno javiti autoru teksta.

Svaki nastavni tekst praćen je testom znanja. Vrijeme za odgovore je jedan sat, nakon čega se ukida mogućnost pristupa na polje s pitanjima. Test znanja je koncipiran na temelju prijedloga pravilnika Povjerenstva za medicinsku izobrazbu liječnika HLK, koji je još u izradi. Uspješno položenim testom kandidat bi se nagradio diplomom i bodovima potrebnim za obnavljanje licencije koju dodjeljuje Hrvatska liječnička komora nakon donošenja Pravilnika HLK-a o »on-line« edukaciji.

Nakon uspješno savladanog testa znanja, kandidati mogu proučiti problemski primjer te u obliku slobodnog teksta ili diskusije na web forumu predložiti načine za rješavanje prikazanog problema.

Edukacijski tekstovi s pitanjima postavljat će se četiri puta na godinu, obrađujući svaki put nova područja iz gastrointestinalnog, hepatobilijarnog i pankreasnog sustava. Teme bira voditelj teleedukacije prema organskim sustavima i željama kandidata. Naime, na kraju testa kandidati mogu sugerirati sljedeću temu prema vlastitom interesu, čime aktivno sudjeluju u kreiranju teleedukacije te se i na taj način ostvaruje interakcija autora i korisnika.

Uz ovako strukturiranu edukaciju, namjera jest da i web diskusijski forum posluži kao platforma za učenje na problemima (učenje usmjereno problemom, engleski *problem based learning*) (slika 2.). Registrirani korisnici mogu prikazati probleme s kojima se susreću u kliničkom radu, zajednički ih prodiskutirati s članovima projekta i drugim registriranim korisnicima te pokušati pronaći adekvatan dijagnostički i terapijski plan.

U sljedećoj fazi projekta planira se organizacija videokonferencija i radionica o odabranim kliničkim problemima i načinima njihova rješavanja. Naime, uz rješavanje određenih postojećih tehničkih i organizacijskih problema i nedorečenosti, namjera je zaintrigirati i dodatno motivirati potencijalne korisnike TIGEL-a ne samo skupljanjem bodova HLK potrebnih za relicenciranje već i olakšavanjem svakodnevnoga kliničkog rada liječnika iz udaljenih ordinacija putem telekonzultacija s Referentnim centrom za intervencijsku gastroenterologiju.

## Rasprava

Prikazni projekt trajne liječničke teleedukacije iz gastroenterologije zapravo je začetnik takvog oblika edukacije u Hrvatskoj. Međutim, u svijetu se danas bilježi ekspanzija elektroničke kontinuirane liječničke izobrazbe, o čemu se odnedavno posebno mnogo piše baš na području gastroenterologije.[13–18]

Uporaba weba u teleedukaciji iz gastroenterologije moguća je na više načina. Prvi način jest preslika klasične medicinske edukacije: prikaz nastavnog materijala, provjera znanja »online« te ako je korisnik uspješno riješio test, dobiva potvrdnicu i broj bodova sukladno praksi nadležne liječničke komore. Drugi je način posjećivanje specijaliziranih web mjesta (Gastrohep, Gastrosource) koja nude kontinuiranu medicinsku edukaciju rješavanjem problemskih slučajeva iz prakse. No, današnja tehnologija u gastroenterologiji, poput videoendoskopije, omogućuje pohranjivanje slike u digitalnom formatu u računalu i njezinu ponovnu reprodukciju. Zajedno s drugim kliničko-laboratorijskim relevantnim podacima, moguće je takve materijale pohraniti na računalo spojeno na Internet (web poslužitelj) i iskoristiti za kontinuiranu medicinsku edukaciju liječnika gastroenterologa. Takva integracija audio-vizualnih kliničkih podataka i njihovo arhiviranje na web poslužiteljima čine sadržajnu osnovicu elektroničke edukacije iz gastroenterologije.

Usprkos svemu navedenomu, kod trajne medicinske teleedukacije postoji još niz otvorenih problema. Internet, općenito, jest sustav koji ne trpi hijerarhiju i autoritete, pa stroga kontrola sadržaja ili korisnika nije uvijek moguća, što može predstavljati prigovor za održavanje specijalizirane vrste edukacije kao što je KME. Naime, uvijek postoji pitanje kvalitete i vjerodostojnosti ponuđenih informacija na pojedinim web mjestima. Postoje organizacije poput Health on the Net i National electronic Library for Health koje indeksiraju medicinske web stranice.[19] Kvaliteta pojedinog web sadržaja procjenjuje se prema broju linkova, citiranosti, broju posjetitelja, složenosti mjesta i drugim parametrima.[20] Pouzdanost nastavne informacije jamčit će nam i ako se ona nalazi na adresi akademske institucije te, najvažnije, podaci o autoru nastavnih materijala.[21] Postoje i druga pitanja – autorska prava, intelektualno vlasništvo, način citiranja…[1] što zahtijeva sustavno rješenje. Jedan od potencijalno velikih problema je odnos liječnika i farmaceutske industrije s mogućim sukobom interesa i u trajnoj edu-

kaciji, o čemu se u posljednje vrijeme naveliko raspravlja u inozemstvu,[22,23] ali i u Hrvatskoj.[24] Sljedeći problem je valorizacija testiranja korisnika teleedukacije i njihovo bodovanje; to je problem koji još nije do kraja riješen ni u nas ni na razini cijele Europe.[25] Prije je navedeno da je za Hrvatsku u izradi Pravilnik HLK o »on-line« edukaciji i valoriziranju testiranja korisnika s bodovanjem.

Čimbenici koji mogu utjecati na sporo prihvaćanje weba u edukacijske svrhe odnose se na institucijsku inertnost, nepoznavanje tehnologije od strane nastavnika, nedostatak sredstava i nastavničkih poticaja za razvoj »on-line« sustava medicinske edukacije. S druge strane uporaba računala općenito, pa tako i Interneta u edukacijske svrhe među liječnicima je nedostatna. Razlozi tomu više su psihosocijalne naravi – puno je teže promijeniti stavove i navike negoli uvesti novu tehnologiju.[26] U našoj sredini, prema procjenama, 10–20% liječnika služi se Internetom u potrazi za novim informacijama.[27] Međutim, neka istraživanja pokazuju da postoji sve veći interes među liječnicima za informatičkom edukacijom.[28]

Web bazirani sustavi kontinuirane medicinske edukacije imaju značajan potencijal za unaprjeđenje postojećeg sustava edukacije, ne samo u izgradnji kompetentnosti (engl. *competence*) liječnika (usvajanje znanja, vještina, stavova) već i u izgradnji sposobnosti (engl. *capability*) za usvajanje i generiranje novog znanja, sposobnosti mijenjanja te konstantnog unapređivanja rada.[29] Također, ne smije se izostaviti veliko javnozdravstveno i financijsko značenje weba u medicini; upravo se naglašava potencijalno veliko ekonomsko značenje telemedicine u manje razvijenim zemljama.[30]

Nije sporno da se općeniti razvoj telemedicine u Hrvatskoj treba usmjeriti na što brže razvijanje lako pristupačnih teleedukacijskih programa u dodiplomskoj a posebno u poslijediplomskoj nastavi.[31] Stoga se može očekivati da će još uvijek samo pojedini pionirski projekti teleedukacije temeljeni na velikom entuzijazmu pojedinaca uskoro potaknuti ostvarivanje brojnih sličnih projekata te privući velik broj zainteresiranih korisnika.

*Napomena:*

Projekt »Teleinterventna gastroenterologija – TIGEL« br. 2001-107, poduprlo je sredstvima Ministarstvo znanosti i tehnologije za izgradnju nacionalne informatičke infrastrukture.

*Zahvala:*

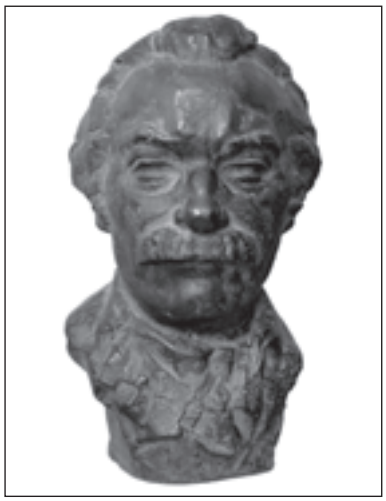
Autori zahvaljuju doc. dr. sc. Sunčani Kukolja-Taradi i prof. dr. sc. Milanu Taradiju te gosp. Marinku Marijanoviću s Medicinskog Sveučilišta u Zagrebu, na tehničkoj potpori prilikom postavljanja web mjesta TIGEL.

LITERATURA

1. *Kukolja Taradi S.* Integracija Interneta u medicinsko obrazovanje. Liječ Vjesn 2002;124:36–41.
2. *Wootton R.* Recent advances. Telemedicine. BMJ 2001;323:557–60.
3. *O'Connor JB, Johanson JF.* Use of the web for medical information by gastroenterology clinic population. JAMA 2000;284:1962–4.
4. *Matthies HK, Walter GF, Brandis A, Stan AC, Ammann A, von Jan U, Porth AJ.* The interactive use of networking multimedia – innovative education resource for professionals and patients. Stud Health Technol Inform 1999;68:467–71.
5. *Caroll R.* Current and future impact of technology on physiology education. Am J Physiol 1998;275(Adv Physiol Educ 20):S8–S11.
6. *Karim Qayumi A, Qayumi T.* Computer-assisted learning: cyberPatient – a step in the future of surgical education. J Invest Surg 1999;12(6):307–17.
7. *Sklar B.* Online Continuing Medical Education (CME) for Gastroenterologists. World Gastroenterology Newsletter 2002;7:10–2.
8. Statut Hrvatske liječničke komore. Pročišćeni tekst. Liječničke novine 2003;16(Suppl.):1–16.
9. *Kern J, Kovačić L.* Telemedicina. Što-zašto-kako. Liječ Vjesn 2001;123: 93–8.
10. Online CME sites. http://www.cmelist.com/list.htm (2. 3. 2003)
11. *Graham J, Kulkarni R.* Information Technology in Patient Care: Teh Internet, Telemedicine & Clinical Decision Support. U: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA: Current Medical Diagnosis & Treatment 2001. 14th Edition, Lange Medical Books/McGraw Hill, New York 2001:1628–37.
12. *Nemet D, Cvek M.* Program stalnog medicinskog usavršavanja, akademska godina 2003./2004. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2003.
13. *Waye JD.* Message from the Editor-in-Chief – Special Topic (E-Learning). World Gastroenterology Newsletter 2002;7:5–6.
14. *Quigley E.* The Future of Gastroenterology Education and E-Learning – Observations of an interested but technologically challenged educator. World Gastroenterology Newsletter 2002;7:9–10.
15. The Best in distance learning: New site aims to spread best gastroenterology practice worldwide – interview with Timothy Nater. World Gastroenterology Newsletter 2002;7:12–13.
16. *Wang KK.* Learning about endoscopy at www.asge.org. World Gastroenterology Newsletter 2002;7:13–5.
17. *Pounder R.* The GastroHep.com Story. World Gastroenterology Newsletter 2002;7:15–6.
18. *Schapiro M.* Electronic Media for Learning endoscopy. World Gastroenterology Newsletter 2002;7:18–19.
19. *Gray JAM, de Lusignan S.* National electronic Library for Health (NeLH). BMJ 1999;319:1476–9.
20. *Huberman BA, Pirolli P, Pitkow JE, Lukose RM.* Strong Regularities in World Wide Web Surfing. Science 1998;280(5360):95–7.
21. *Cui L.* Rating health Web sites using the principles of Citation Analysis: A Bibliometric Approach. J Med Internet Res 1999;1(1):e4.
22. *Montaner JSG, O'Shanglinessy MV, Schechter MT.* Industry-sponsored Clinical research: a double-edged Sword. Lancet 2001;358:1893–5.
23. *Collier J, Iheanacho I.* The pharmaceutical industry as an informant. Lancet 2002;360:1405–9.
24. *Bakran I, Ivanišević G.* Suradnja liječnika i farmaceutske industrije u trajnoj izobrazbi. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2003.
25. *Lepoglavec Ž.* Hrvatska i europska kretanja. Liječničke Novine 2003;16: 18–21.
26. *Whitten P, Collins B.* The diffusion of telemedicine. Sci Commun 1997; 19:21–40.
27. *Iveković H, Božikov J, Mladinić-Vulić D, Ebling Z, Kern J.* Electronic health center (eHC): Integration of continuing medical education, information and communication for general practitioners. Stud Health Technol Inform 2002;90:788–92.
28. *Iveković H.* Uporaba računala među liječnicima primarne zdravstvene zaštite u Vukovarsko-srijemskoj županiji. Liječ Vjesn 2002;124:228–31.
29. *Pulanić R, Ostojić R.* Telegastroenterologija. U: Telemedicina u Hrvatskoj. Dostignuća i daljnji razvoj. U: Kurjak A i Richter B. Akademija medicinskih znanosti 2001:201–7.
30. *Edworhty SM.* Telemedicine in developing countries. BMJ 2001;323: 524–5.
31. *Kos M.* Telemedicina – medicina budućnosti. Medix 2001;106–8.

# In memoriam
# Obituaries

## Akademik Ljubomir Čečuk
**(24. 3. 1920. – 9. 8. 2002.)**



Dana nam je sposobnost i mogućnost sjećanja i pamćenja prošlosti te njezino vrednovanje i iz nje pisanje povijesti, spasavajući tako vrijednosti od zaborava. Istina je da u budućnosti može sudjelovati svatko. Pisanje prošlosti pitanje je i morala i savjesti da bi se prepoznalo stvarno značenje nečijega životnog djela u slijedu povijesnih zbivanja. Poznavanje prošlosti pomaže nam u promišljanju budućnosti, za kritičko prosuđivanje i donošenje pravednije procjene za naš stav prema svakodnevnoj praksi, prema nama samima te ćemo se tako lakše braniti od svih mogućih pogrešaka.

Akademik Ljubomir Čečuk svojim radom i djelom slijedio je suvremenu medicinsku misao, izgradio urološku školu u Hrvatskoj i oblikovao temelje nastave i razvitka struke. Tako ostaje zapamćen kao znamen svojega vremena i generacije. Njegova su ostvarenja dio struke i znanosti i ostaju izvorištem daljnjem napretku misli i stvaranja, kao međaš kojem se vraćamo u vrijeme traženja puta i donošenja odluka.

Studij medicine završio je u Zagrebu 1946. godine. Radio je u Zavodu za patologiju i patološku anatomiju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U početku njegova radnog puta bilježi se kirurška klinika u Skopju te urološka klinika u Beogradu. Završio je specijalizaciju iz urologije 1951., a iz kirurgije 1954. godine. Tada je postao voditeljem Urološkoga odjela na Rebru. Slijedili su naslovi doktora znanosti, docenta, izvanrednoga i redovnog profesora na Katedri za kirurgiju Medicinskoga fakulteta.

Pod njegovim vodstvom godine 1970. počinje osamostaljenje Klinike za urologiju, kojoj je predstojnik od osnutka. Osnivanje Klinike za urologiju značilo je ostvarenje ukupnoga programa moderne urologije s transplantacijom bubrega. U godinama naporna i predana rada stvorio je uvjete i podlogu za ostvarenje urologije europskih standarda. Nadilaženjem okvira klasične urologije, akademik Čečuk omogućio je razvitak kirurških metoda liječenja bolesti nadbubrežnih i paratireoidnih žlijezda, renovaskularne kirurgije te radikalne kirurgije u urološkoj onkologiji i stvorio pretpostavke za primjenu najsuvremenijih minimalno invazivnih zahvata u urologiji, kao, na primjer, laparoskopske kirurgije.

Na tom zahtjevnom putu valjalo je: organizirati dijalizu bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom, organizirati zavod za histokompatibilnost, educirati liječnike koji će pratiti i liječiti bolesnike s kroničnom renalnom insuficijencijom te voditi imunosupresiju u bolesnika s transplantiranim bubregom. Na kraju bilo je potrebno riješiti sve kirurške aspekte transplantacije koji su u toj sredini ipak bili novi. Eksperimentalni program eksplantacije i transplantacije bubrega, dugotrajno njegovan i izgrađivan, osnova je i današnjega transplantacijskog programa. Govorio je kako medicinska skrb mora biti optimalna, uz najviše standarde, bez obzira na zdravstveni, financijski i ekonomski sustav, što je danas jedan od bitnih pristupa Europske urološke udruge.

Akademik Čečuk posjećivao je najuglednije europske i svjetske institucije i boravio u njima, vodio svoje učenike i slao ih u najuglednija izvorišta medicinske struke i znanosti. Uvijek je u tome uspijevao, ali se i vraćao da okupi oko sebe studente i liječnike. Sve ih je inspirirao svojim zanosom za napornim i predanim radom. Govorio je: »Vi morate steći znanje i sposobnosti, to znanost i medicina od vas traže. Samo tako možete opravdati dano vam povjerenje da budete čuvari zdravlja naroda«. Ponavljao je: »Svakom čovjeku koji je došao tražiti vašu pomoć napravite sve, sve što znanost može, a medicina dopušta«.

Tako je akademik Čečuk boravio kod profesora Ciberta u Urološkoj klinici Medicinskoga fakulteta u Lyonu te kod profesora Mallet-Guya na tamošnjem Odjelu eksperimentalne kirurgije, kod profesora Couvelairea u Parizu, u Urološkoj klinici prof. Brosiga u Berlinu, zatim na Northwestern Universityju u Chicagu te na Odjelu za transplantaciju Sveučilišne bolnice u Madisonu, SAD. To je tek malen dio njegovih studijskih boravaka; daljnje bi nabrajanje obuhvatilo gotovo sve vodeće europske urološke ustanove. Ipak, valja napomenuti kako je akademik Čečuk njegovao srednjoeuropsku tradiciju.

Suradnja s Medicinskim fakultetom u Milanu, s prof. Mallanom, pa suradnja s centrom *Scandiatransplanta* u Aarhusu, studijski boravci naših liječnika i brojni posjeti prof. Kissmayera, prof. Fieldborga, govore o zamahu i zanosu u nastajanju nove vrijednosti i sadržaja.

Gosti Urološke klinike na Rebru bili su najugledniji urolozi toga vremena (Beltzer, Brasig, Hoenfeller).

Veliki ugled koji je profesor imao pokazuje i broj specijalizanata koji su dolazili učiti i stajati »iza leđa« u operacijskim dvoranama njegove klinike. Tu je u miru nalazio sebe. Volio je kirurgiju i njegovi su potezi skalpela čuvali i vraćali funkciju, formu i život.

Akademik Ljubomir Čečuk bio je dugogodišnji pročelnik Katedre za kirurgiju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Godine 1981. osnovao je Katedru za urologiju i postao njezinim pročelnikom. Na taj je način potvrđena cjelovitost i neovisnost urologije, s dodiplomskom i postdiplomskom nastavom. Akademik Čečuk posebno je njegovao eksperimentalni rad te klinička istraživanja.

Kao dekan zagrebačkoga Medicinskog fakulteta posebnu je pozornost posvetio unapređenju nastave. Utemeljio je studij medicine u Osijeku i Splitu te začetke nastave na engleskom jeziku za strane postdiplomante. Usto je organizirao i vodio Kirurško službu Instituta za tumore i slične bolesti u Zagrebu, te omogućio otvaranje Urološke klinike u današnjoj Kliničkoj bolnici Sestara milosrdnica.

Pokrenuo je i zahtijevao vrednovanje objavljenih publikacija po međunarodnoj citiranosti i indeksiranju. Bili su to pomaci u nastavi, struci i znanosti koji su slijedili najviše kriterije suvremene medicine.

Godine 1981. postao je članom Akademije znanosti i umjetnosti. Iste godine imenovan je dekanom Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Primio je *Nagradu grada Zagreba* te *Nagradu za životno djelo*. Bio je članom Svjetske i Europske udruge urologa i predsjednikom nacionalnih kirurških i uroloških udruženja.

Primio je brojna priznanja, odličja, nagrade i izraze zahvalnosti za rad, ne samo na području medicine, nego za cjelokupni opus za boljitak društva i pojedinca.

Visoki kriteriji koje je zahtijevala struka, nastava i znanost i sva težina zadatka koje je obavljao nisu blijedili srdačnost i pažnju prema suradnicima, a osobito prema bolesnicima. Bio je liječnik i to je u potpunosti prožimalo njegovu osobnost.

Duboke su bile njegove rane od bodlji života. Sve je podnosio dostojanstveno, zračeći još većom ljudskosti i dobrotom. Davao je sve. Vodila ga je ljubav. Radeći u vrijeme kada nije bilo dostatno znati, željeti i htjeti a da ne budeš ostavljen sam, nepotreban, medicina mu je bila i ostala bit i štit, štoviše, i nezaobilazan smisao koji ublažava strahove i strepnje čovječanstva. Tim putem vodio je svoje suradnike na putu ostvarenja cilja.

Kada nas ispuni sjećanje na silinu njegova stvaralaštva ili kada nam pak zarumeni savjest zbog straha od zaborava – pitat ćemo se jesu li naše procjene i naša mjerila dovoljna za ispunjenje njegovih očekivanja; može li naše viđenje dozvati odobravanje i blagoslov velikoga meštra koji je stvarao i oblikovao suvremenu hrvatsku urološku kirurgiju i medicinsku misao.

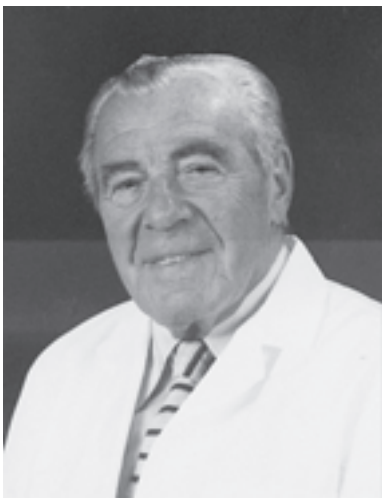
Bolest koja ga je shrvala nije bila obzirna: nemilosrdno ga je udaljila od nas.

Naša posljednja šetnja bila je dugim hodnikom na Rebru, od njegove sobe u Klinici za urologiju na istoku do zadnjih vrata na Odjelu za plastičnu kirurgiju Kirurške klinike na zapadu zgrade. Išli smo ruku pod ruku kroz sve odjele u kojima je davno prije započeo svoj put. Na povratku, kad je već umoran sjeo i popio ponuđenu kavu, rekao je: »Hvala Vam, osjećam se čovjekom«. Kad je otišao, nije se više vratio.

Zato ću ponoviti riječi koje sam izgovorio na njegovu ispraćaju tih vrelih ljetnih dana: isto kolovoško sunce žarilo je kad smo ga očiju punih suza ispratili iz Zagreba i kad je pokopan u Omišu; plakali smo – a ista su zvona zvonila, zvona njegove domovine Hrvatske. Neka mu sivi kamen hrvatske Dalmacije bude nježan, a šum mora pjesma majke.

*Zvonimir Marekovi*ć

# Prim. dr. Niko Carević
**(23. 11. 1909. – 17. 4. 2003.)**



Dana 17. travnja 2003. u Dubrovniku je umro nestor hrvatskih ortopeda i jedan od naših najstarijih liječnika uopće prim. dr. Niko Carević.

Rođen je u Selcima na Braču 23. studenoga 1909. Studij medicine započeo je u Ljubljani, a završio 1935. u Grazu. Od 1937. do 1940. specijalizirao je ortopediju u zagrebačkoj Ortopedskoj klinici kod začetnika hrvatske ortopedije prof. Božidara Špišića. U toj je klinici nastavio djelovati kao asistent sve do god. 1945. God. 1946.–1950. bio je ravnatelj novoosnovane Bolnice za tuberkulozu kosti i zglobova u Biogradu, a 1950.–1952. voditelj odjela pri Saveznom institutu za osteoartikularnu tuberkulozu u Rovinju. God. 1952. dolazi u Dubrovnik gdje osniva i do umirovljenja 1977. vodi ortopedsko-traumatološki odjel. Odjel je ispočetka imao samo šest kreveta, ali prim. Carević uvodi odsjek za rehabilitaciju s dva fizioterapeuta te naravno svakodnevni ambulantni rad. Još od 1973. bio je honorarni vještak i cenzor osiguravajućih kuća u Beču i Murnauu (Njemačka), a taj je posao nastavio i nakon umirovljenja. Bio je ujedno i konzilijarni ortoped-traumatolog u lječilištima za osteoartikularnu tuberkulozu u Stolcu i na Visu. U djelokrug rada opće ortopedije uključio je i traumatologiju lokomotornog sustava. Istraživao je problematiku malignih tumora kostiju, porođajne lezije okrajina čeda organiziravši preventivni rad za otkrivanje te liječenje porođajnih i stečenih anomalija dječje dobi. Bavio se traumatologijom koštanog sustava te je uveo vlastitu modifikaciju liječenja otvorenih prijeloma potkoljenice. Proučavao je normalno i patološko stvaranje koštanog kalusa. God. 1938. usavršavao se u Bologni u Istituto ortopedico Rizzoli kod glasovitog profesora Puttija. S E. de Marchijem iz Ortopedske klinike u Bariju surađivao je u istraživanju biomehanike i spontane sanacije impaktiranih prijeloma vrata bedrene kosti te proučavanju prijeloma u djece zbog prenapregnutosti kostiju. Nakon studijskog boravka u Osaki primijenio je dostignuća japanske ortopedije u nas (metoda Mizuno-Matumoto u dijagnostici i terapiji avaskularnih nekroza bedrene kosti). Među prvima u nas počeo je još 1963. primjenjivati vanjske fiksatore u liječenju kompliciranih prijeloma. Pisao je i o povijesti svoje struke, zalagao se za čistoću hrvatskog jezika. Bio je član i suradnik više znanstvenih ustanova i društava u zemlji i inozemstvu, među ostalim i predsjednik Udruženja kirurga i ortopeda Dalmacije. Bio je poliglot i markantna osoba svoga Grada u kojem je proveo više od pola stoljeća obilježivši njegovu medicinu i kulturu.

*Prim. dr. Vladimir Dugački*

# Prim. mr. sc. Jure Bilić
**(13. 8. 1939. – 15. 1. 2003.)**



Nakon duge i teške bolesti napustio nas je naš ugledni i dragi kolega prim. mr. sc. Jure Bilić, specijalist onkolog-radioterapeut.

Iako nas je napustio likom, njegova vedrina, stručnost i izrazita kolegijalnost pratit će nas trajno!

Rodio se 13. 8. 1939. u Docu Donjem, a umro u Splitu 15. 1. 2003.

Pohađanje klasične gimnazije započeo je u Splitu, a završio u Zagrebu. Zbog predane borbe za samostalnost Hrvatske tijekom godina maltretiran je i više puta zatvaran. Oboljevši od tuberkuloze, liječi se dugih 18 mjeseci u Bolnici za plućne bolesti Jordanovac. Medicinski fakultet završava 1972. godine, da bi tek u 36. godini života dobio prvo namještenje. Ženi se s dr. Ivančić s kojom ima sina Marka i kćer Anu. Magistar znanosti iz područja onkologije postaje 1986. godine, a cijenjeni naziv primarijus dobiva 1988. Saborski je zastupnik u prvom sazivu Sabora samostalne Hrvatske te sudionik proglašavanja hrvatske samostalnosti 1992. godine. Pod pokroviteljstvom Sabora Republike Hrvatske, a na poziv prijatelja iz Kanade, tijekom 1992. godine u mnogim gradovima Kanade održava predavanja s ciljem upoznavanja hrvatskih iseljenika s tadašnjim prilikama u Hrvatskoj. Član je društva političkih zatvorenika. Nosilac je mnogih priznanja, diploma i ordena za doprinos medicinskoj znanosti i ulogu u Domovinskom ratu.

Godine 1996. odlikovan je ordenom Ante Starčevića za doprinos održanju i razvitku hrvatske državotvornosti.

Objavio je više od 40 knjiga i radova, pretežito iz polja onkologije. Uz magistarski rad »Zaštita od nepoželjnog ozračenja rektuma pri zračenju susjednih područja i organa« 1986. godine, značajni su mu radovi: »Probavni sustav« i »Koža« – poglavlja u »Radioterapija« – Zagreb 1996., »Tumori mezofarinksa« u »Klinička onkologija« – Zagreb 1996., »Hrvatska liga protiv raka, podružnica u Splitu – 30. obljetnica«, »Klinički centar za onkologiju i radioterapiju Kliničke bolnice u Splitu – 25. obljetnica« – Split 1997. i drugi.

Kao vrstan slikar bio je izlagač na više od 20 samostalnih i kolektivnih izložbi. Prva samostalna izložba slika postavljena je upravo u Centru za onkologiju i radioterapiju splitske bolnice 1981. godine.

Našem uglednom i dragom kolegi, aktivnom borcu protiv zloćudnih bolesti, prim. dr. Juri Biliću, dugogodišnjem predstojniku Centra za onkologiju i radioterapiju Kliničke bolnice Split i predsjedniku Hrvatske lige protiv raka u Splitu, neka je hvala i vječna slava!

*Lj. Kraljević, Z. Perković, E. Vrdoljak*
Županijska liga protiv raka – Split

# Prikaz knjige
# Book review

Rosanda Mulić i Darko Ropac: MEDICINA ZA POMORCE, 220 stranica formata B5 u višebojnom mekom povezu sa 68 fotografija i crteža u tekstu te 51 bibliografskom jedinicom i indeksom predmeta i osoba na kraju knjige. Izdavač: Medicinska naklada Zagreb, studeni 2002. Knjiga je odlukom Senata prihvaćena kao udžbenik Sveučilišta u Splitu.

Na kruhu sa »sedam kora«, koja sintagma je najbolje oslikavala nekada težak život pomoraca, najmanje dvije kore »zapekli« su nepovoljni životni i radni uvjeti te opasnosti kod bolesti i ozljeđivanja koja izravno ugrožavaju zdravlje i život tijekom plovidbe. U drugoj polovici XX. stoljeća izvanredno su poboljšani smještaj te životni i radni uvjeti na brodovima do razine o kojoj se moglo samo sanjati. Istodobno suvremenom organizacijom i usavršavanjem prometnih i komunikacijskih sredstava znatno je unaprijeđena služba pružanja medicinske pomoći na moru. Unapređenja se očituju u osuvremenjivanju medicinske pomoći putem radija, brzom uspostavljanju vrsne veze sa specijaliziranim središtima za davanje medicinskih savjeta, mogućnosti dolaska liječnika na brod ili helikopterskom prebacivanju bolesnika u medicinske ustanove na kopnu.

Dobro poznavanje medicine za pomorce temeljni je preduvjet da pomorski časnici pruže pravovaljanu kvalitetnu medicinsku pomoć i što bolje primijene liječničke savjete dobivene putem radija. Izobrazba pomorskih časnika iz pružanja medicinske pomoći na moru organizirano se provodi u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi te neprekidnom samoizobrazbom i sustavnom provjerom znanja iz predmeta »medicina za pomorce«. U svim vidovima izobrazbe i pri pružanju medicinske pomoći kvalitetan udžbenik ima neprocjenjivu važnost.

Knjiga *Medicina za pomorce,* namijenjena u prvom redu nastavi u visokim pomorskim školama i na pomorskim fakultetima podijeljena je u 20 glavnih poglavlja različita obujma, obrađenih postupno i sustavno. U prvom čitatelj se jezgrovito, slikovito i jasno upoznaje s temeljima anatomije i fiziologije čovjeka. To poglavlje primjerno i očigledno obrađeno dostatno je populaciji kojoj je ponajprije namijenjeno. Slijedi obrada brojnih žurnih stanja s mjerama opće i specifične hitne pomoći. Naglasak je na postupcima oživljavanja i neodgodivoj medicinskoj pomoći kod žurnih stanja (perakutne bolesti, ozljede, otrovanja) koja ugrožavaju život. To opsežno poglavlje uz postupke oživljavanja obuhvaća zaustavljanje krvarenja, obradu prijeloma, iščašenja i uganuća te pomoć kod gušenja. U njemu je također obrađena prva pomoć kod opeklina i oparotina te potencijalnih otrovanja koja mogu nastati tijekom i neposredno nakon postupaka dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije. Poglavlje sadržava pomoć nakon ozljeda izazvanih napadom opasnih ili ubodom otrovnih morskih životinja i biljaka.

U odvojenom poglavlju opisana su pomagala za učinkovitije oživljavanje *(»airway«, ambu-balon, inhalator za kisik),* načini njihove uporabe i profilaktičke mjere pri uporabi kisika. Slijedi opširno poglavlje s mjerama vezanim za početnu fazu skrbi bolesnih, ozlijeđenih i otrovanih u brodskim uvjetima. Njega karakterizira sustavan i konkretan opis općih i posebnih postupaka medicinske skrbi. Ovu problematiku upotpunjava i kompletira, uglavnom bez ponavljanja, poglavlje 18. *»Njega i liječenje bolesnih i ozlijeđenih«.* Taj dio obrađuje postupke pregleda bolesnika, prepoznavanje bolesti i specifične postupke njege i liječenja (snižavanje visoke temperature, davanje injekcija, kateterizacija mokraćnog mjehura, ocjena razine svijesti…).

U tri kraća poglavlja razmatra se utjecaj niskih i visokih temperatura na organizam s mjerama prve pomoći te postupcima kod prijetećeg utapanja, dehidracije i pothranjenosti brodolomaca. Slijede poglavlja o uzrocima, prepoznavanju, pružanju hitne medicinske pomoći i skrbi oboljelih od akutnih nezaraznih bolesti koje neposredno ugrožavaju život bolesnika (angina pectoris, srčani infarkt, moždani udar). Slijedi obrada najčešćih zaraznih bolesti s naglaskom na sprječavanju njihova širenja te obveza zapovjednika broda kod sumnje na karantensku bolest. Tu su navedeni i postupci prepoznavanja, njege i liječenja »banalnih«, kratkotrajnih bolesti koje se u cijelosti mogu zbrinuti bez posredne ili izravne liječničke intervencije.

Kraća poglavlja posvećena su bolestima zubi, oka, grla, uha i nosa te urgentnim bolestima žena (izvanmaternična trudnoća), s detaljnim uputama za samostalno vođenje poroda ili uz savjetovanje s liječnikom putem radija. Aktualnost posljednjeg problema vezana je za neprekidni porast ukrcanih ženskih članova posade te putnica na teretno-putničkim brodovima.

U posebnim poglavljima, kratko, jasno i cjelovito obrađena je zlouporaba opojnih droga i alkohola. Naglasak je na prepoznavanju ovisnika i njihovu diskretnom nadziranju do iskrcanja.

Smrti na brodu i postupcima s truplom nađenim u moru posvećena je posebna pozornost. Posljednje obuhvaća postupke s nepoznatim truplom i primjenu tehnika koje će kasnije olakšati identifikaciju te određivanje vremena i uzroka smrti. Opisane su i pravne obveze zapovjednika broda kod smrti na brodu ili nalaženja trupla u moru. U istom poglavlju razmatra se i obred sahrane na moru te daju upute o čuvanju trupla i ostavštine preminulog do uplovljenja u prvu luku. Svi postupci iznijeti su kratko, jasno i konkretno.

Posebna pozornost posvećena je *stručnoj medicinskoj pomoći.* To poglavlje originalna i primjerenijeg naziva od na Zapadu uobičajena *On Shore Medical Assistence* najviše pozornosti posvećuje službi radioliječničkih savjeta. Za razliku od velikih pomorskih zemalja s vlastitom radioliječničkom službom, za potrebe naših pomoraca, nabrojeni su podaci o stupanju u vezu s najpoznatijim središtima radioliječničke pomoći diljem svijeta. Uz to su dani podaci i o središtima »pomorskog radija« u Hrvatskoj preko kojih se može savjetovati s liječnikom. U tom poglavlju sustavno i konkretno obrađeni su postupci za uspostavu kontakta s ciljem što učinkovitijeg savjetovanja s liječnikom. Tomu posebice pridonose odgovarajući obrasci (tablice) za pripremu razgovora s liječnikom na hrvatskom jeziku. Šteta je što za tu svrhu nije zadržana i engleska verzija obrazaca. To poglavlje sadržava i organizaciju prevođenja bolesnika helikopterom u kopnene zdravstvene ustanove ili dovoženje liječnika k bolesniku na brod.

U poglavlju »Radna i životna sredina na brodu« obrađeni su temelji brodske higijene (mikroklima, radni i životni uvjeti, vodoopskrba, prehrana, ventilacija i klimatizacija, smještaj, zbrinjavanje otpadnih tvari) te konkretni postupci dezinfekcije i dezinsekcije broda i brodskog tereta od strane specijaliziranih ekipa s postupcima za sprješavanje otrovanja nakon obrade broda. U odvojenim poglavljima razmatraju se opće i specifične mjere sprječavanja zaraznih bolesti i međunarodni zdravstveni propisi. Posebice su naglašene obveze zapovjednika u slučajevima kad na brodu postoje sumnjivi ili sigurni slučajevi karantenskih bolesti.

Obvezni lijekovi i medicinska oprema brodske ljekarne prema nacionalnim propisima prikazani su ovisno o veličini broda i vrsti plovidbe. Generička i komercijalna imena ljekova sustav-

no su tabelirana prema obliku lijeka, indikacijama, dozama i načinu davanja. Tu su i upute o čuvanju lijekova i njihovu obnavljanju s obvezom zapovjednika u rukovanju lijekovima iz skupine opijata.

Knjiga ima 61 ilustraciju, dijelom u bojama, na kojima su pretežito crtežima prikazani anatomija čovjeka, metode oživljavanja, pružanje prve pomoći kod ostalih žurnih stanja te drugi medicinski zahvati koje u slučaju potrebe moraju pružiti brodski časnici. Posebnu vrijednost knjizi daju izvanredni crteži preuzeti dopuštenjem Svjetske zdravstvene organizacije iz II. izdanja knjige *Medical Guide for Ships.* U njih se dobro uklopio manji broj fotografija i crteža autora.

Djelo se sadržajem, sustavnošću, cjelovitošću, aktualnošću i konkretnim prikazom materije razlikuje od do sada u nas publiciranih isključivo srednjoškolskih udžbenika *Medicina za pomorce.* Ono pruža cjelovitu informaciju budućim brodskim časnicima o predmetu medicina za pomorce u dodiplomskoj i možebitnoj poslijediplomskoj izobrazbi. Štoviše, knjiga sadržava i elemente priručnika koji će korisno poslužiti brodskim časnicima za samoizobrazbu – individualno obnavljanje znanja u pružanju zdravstvene pomoći u brodskim uvjetima. Sustavnost, sažetost i konkretnost u razmatranju uzroka, prepoznavanju bolesti i ozljeda s postupcima zbrinjavanja oboljelih i ozlijeđenih te mjerama njihova sprječavanja najveća su kakvoća knjige.

Djelo je suvremeno, jer s obzirom na radnu i životnu sredinu na brodovima obrađuje zdravstvene probleme na prijelazu dvaju tisućljeća, gdje su najveće promjene, na sreću nabolje, nastale tijekom druge polovice XX. stoljeća. Budući da se u sljedećim godinama i desetljećima ne očekuju veće promjene na tom području, knjiga će dugo zadržati aktualnost. Smatram da stoga ona predstavlja velik doprinos pomorskoj orijentaciji Hrvatske na području medicinske izobrazbe pomoraca.

*Prof. dr. Stracimir Gošović*