

HRVATSKI MEDICINSKI ANALI / CROATIAN ANNALS OF MEDICINE
KLINIČKA BOLNICA SPLIT - JEDINICA ZA ZNANSTVENI RAD

Hrvatski medicinski anali

Godište 20

Broj 1

Str. 1-71

Split, 1996.

Vlasnik i izdavač
Klinička bolnica Split, Jedinica za znanstveni rad

Published by
Clinical Hospital Split, Scientific unit

Glavni i odgovorni urednik

Editor-in-Chief

Dragan Ljutić

Područni urednici

Section editors

Bazična medicina / Basic medicine - Mirna Saraga

Klinička medicina / Clinical medicine - Stojan Polić

Medicinski savjetnik / Medical advisory - Zvonko Rumboldt

Povijest medicine / History of the medicine - Ljubomir Kraljević

Urednički odbor

Editorial Board

Š. Anđelinović, A. Bačić, J. Bagatin, L. Balarin, I. Banović, J. Bilić, M. Biočić, B. Bota, N. Bradarić, G. Dodig, I. Dujmov, I. Glunčić, J. Gotovac, M. Ivanišević, S. Janković, Lj. Kraljević, I. Lušić, D. Mirić, A. Petričević, V. Punda-Polić, V. Radonić, M. Rakić, P. Reić, D. Sapunar, M. Saraga, A. Tukić, B. Uglešić, A. Ujević, I. Urlić, T. Vlák.

Tajnici Uredničkog odbora

Secretaries of Editorial Board

Jasminka Jakelić, Sanda Sardelić

Lektor za hrvatski jezik

Croatian Language Revision

Tanja Popović

Lektor za engleski jezik

English Language Revision

Marta Marušić

Tehnički i grafički urednik

Technical and graphic editor

Željko Ivančević

Časopis indeksiraju i/ili abstrahiraju

Indexed in

Biomedicina Slovenica, Chemical Abstracts.

Tisak

Printed by

Slobodna Dalmacija

Klinička bolnica Split, Jedinica za znanstveni rad
Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska
Tel. (021) 51 50 55, Fax. (021) 36 57 38

Časopis od 1. do 10. godišta (1975.-1984.) izlazi pod nazivom "Anali Opće bolnice Split", od 11. do 19. godišta (1985.-1993.) pod nazivom "Medicinski anali". U razdoblju od dvije godine časopis nije izlazio, a od 20. godišta (1996.) izlazi kao "Hrvatski medicinski anali". Časopis izlazi dva puta godišnje. Godišnja pretplata iznosi 50 Kn, cijena pojedinačnog broja je 25 Kn.

The first ten volumes of the journal (1 to 10; 1975.-1984.) were published under the title "Annals of the General Hospital Split" and from volume 11 to volume 19 as "Medical Annals". The journal has not been published for two years, and from the volume 20 (1996.) is published as "Croatian Medical Annals". Two issues per year. Annual subscription 50 Kn, individual issues 25 Kn.

Cijenjeni čitatelji,

Nakon nešto više od dvije godine u ruci ponovno držite medicinski časopis Znanstvene jedinice Kliničke bolnice Split. Časopis koji je sada izmjenjena izgleda i naziva, ali s dvadesetogodišnjom tradicijom dobro nam znanih Medicinskih anala. Slijedeći trend u svijetu povećali smo veličinu stranice časopisa, a želeći mu čitanost diljem naše domovine promijenili smo mu i sam naziv. Sada se zove Hrvatski medicinski anali. U pripremi časopisa osim glavnog urednika sudjeluju i područni urednici, što čini osnovnu jezgru koja vodi politiku uređivanja, odnosno urednički odbor. Sadržaj časopisa nije bitnije izmijenjen: posebni je naslov Medicinski savjetnik kojim smo nastojali proširiti edukativnu djelatnost, odnosno ne temeljiti je samo na farmakoterapiji. Novi naslov je i Medicinska publicistika: već u ovom broju imat ćete priliku dobiti uvid o publiciranju radova iz Kliničke bolnice Split (od 1991. do 1994. godine) u časopisima koje citiraju Index Medicus, odnosno Current contents, a u slijedećim brojevima i pročitati objavljene sažetke. Naime, bila nam je namjera pokazati da tijekom domovinskog rata, osim dobro znane uloge i značaja naše bolnice, te svekolikog medicinskog zbrinjavanja pučanstva Južne Hrvatske i Herceg-Bosne,

znanstvena aktivnost njezinih djelatnika nije zamrla, a niti bila marginalizirana. Iako naš časopis nije redovito tiskan, naši radovi su se objavljivali.

U ovom smo se broju držali od ranije znanih uputa autorima. Tako je, osim na hrvatskom, jedan od radova tiskan i na engleskom. U slijedećim brojevima nastojat ćemo radove tiskati dvojezično (hrvatski i engleski), s nadom bržeg proboja Hrvatskih medicinskih anala u društvo časopisa koji se citiraju ili abstrahiraju u Excerpta Medica, zapravo tamo gdje su se Medicinski anali i ranije nalazili. Na ovom mjestu molim buduće i potencijalne suradnike da svoje radove, po mogućnosti, Uredništvu dostavljaju pripremljene na taj način. Redovitost izlaženja časopisa, naravno uz kvalitetu, od presudne je važnosti za uvrštavanje u svjetske indekse. Zato ćemo nastojati da se Hrvatski medicinski anali tiskaju redovito - za sada dva puta godišnje. Naravno ovisno o količini prispjelih radova krajnji cilj je tiskanje časopisa svaka četiri mjeseca.

Cijenjeni čitatelji bez vaše pomoći ove ciljeve nećemo moći ostvariti. Stoga vas molimo da svoje radove, u što većem broju, dostavljate Hrvatskim medicinskim analima na uvid, recenziju (koja je dvostruka) i moguće tiskanje.

Sa štovanjem.

Dragan Ljutić
Glavni i odgovorni urednik

SADRŽAJ / CONTENTS

IZVORNI ZNANSTVENI ČLANCI / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Sanda Sardelić, Dragan Ljutić, Jugoslav Bagatin, Nediljko Pivac, Zvonko Rumboldt
Učinak noradrenalina na površinske vene šake bolesnika na kroničnoj hemodijalizi
Effect of noradrenaline on superficial hand veins on chronic hemodialysis patients 5
- Tomislav Strinić, Jadranka Tocilj, Davor Eterović
Plućna ventilacijska funkcija u bolesnika sa spušenim genitalnim organima
Pulmonary ventilatory function in patients with genital descensus 15

STRUČNI ČLANCI / PROFESSIONAL PAPERS

- Katja Ćurin, Jadranka Marušić, Elizabeta Cetinić, Zorana Klišmanić
Prehrana i smještaj prognanih osoba na području Splita, Solina i Kaštela
Nutrition and accommodation of displaced persons in the area of Split, Solin and Kaštela 19
- Antun Maričević, Ivo Marinović, Mladen Kljaković
Rezultati kirurškoga liječenja haluks valgusa
Results of surgical treatment of hallux valgus 25
- Mladen Filipović, Vlatko Agličić, Katica Vanjaka
Epidemiologija skabijesa na području grada Splita u desetogodišnjem razdoblju (1980. - 1989.)
Epidemiology of scabies in the region of Split within a ten-year period (1980 - 1989) 31
- Antun Bačić, Željko Mimica
Primjena 5HT3 blokatora-ondansetrona u poslijeoperacijskoj mučnini i povraćanju
Use of 5HT3 antagonist - ondansetron in postoperative nausea and vomiting 37

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Milan Ivanišević
Unusual coloboma of the optic nerve head
Netipični kolobom glave očnog živca 41

PREGLEDNI ČLANCI / REVIEW PAPERS

- Drago Rakić, Stojan Polić, Ivo Božić, Zvonko Rumboldt, Dinko Mirić, Jugoslav Bagatin
Doprinos ehokardiografije kardiološkoj dijagnostici: prirodene mane srca (I. dio)
A contribution of echocardiography to cardiological diagnostics: congenital heart diseases (part I) 45

MEDICINSKI SAVJETNIK / MEDICAL ADVISORY

- Dragan Ljutić, Zvonko Rumboldt
Osobitosti farmakokinetike i doziranja protubakterijskih lijekova u zatajenju bubrega
Properties of pharmacokinetics and dosage of antibacterial drugs in renal failure 53

OSVRTI / EDITORIALS

- Damir Sapunar
Trenutačno stanje biomedicinske znanosti u Splitu
Present state of biomedical science in Split 59

PISMA UREDNIKU / LETTERS TO THE EDITOR

- Miro Juretić, Ana Kandijaš
Profilaksa infekcija herpes virusima pomoću cijepljenja
Prophylactic treatment of herpes virus infections by vaccination 61

PRIKAZ KNJIGA / BOOK REVIEWS

Zvonko Rumboldt

Zussman R.: Intensive care. Medical ethics and the medical profession 63

STRUČNI SKUPOVI / PROFESSIONAL MEETINGS

Tonko Vlák

Novosti u dijagnostici reumatskih bolesti

News in the diagnosis of rheumatic diseases 65

IN MEMORIAM / OBITUARIES

Šimun Anđelinović

Prof. dr. Jerolim Bakotin 67

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 69

**UČINAK NORADRENALINA NA POVRŠINSKE VENE ŠAKE BOLESNIKA NA
KRONIČNOJ HEMODIJALIZI****EFFECT OF NORADRENALINE ON SUPERFICIAL HAND VEINS IN
CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS****Sanda Sardelić, Dragan Ljutić, Jugoslav Bagatin, Nediljko Pivac, Zvonko Rumboldt**
Klinika za unutarnje bolesti, KB Split**SAŽETAK**

U namjeri da se odgovori na pitanje je li poremećaj venokonstrukcije moguć razlog narušenoj hemodinamskoj stabilnosti dijela bolesnika na hemodijalizi, provedeno je ispitivanje venske reaktivnosti u 18 bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom na acetatnoj hemodijalizi. Devet uremičara (4 muškarca i 5 žena) prosječne dobi $48,6 \pm 9,1$ godina koji su imali simptomatsku hipotenziju tijekom dijalize i u kojih je arterijski tlak nakon hemodijalize u stojećem položaju padao za više od 30/10 mm Hg sačinjavali su skupinu bolesnika sklonih hipotenziji, a preostali (5 muškaraca i 4 žene) prosječne dobi $49,1 \pm 9,5$ godina, normotenzivnu skupinu. Bolesnici čiji je tlak u ležećem položaju nakon hemodijalize bio $>150/90$ mm Hg smatrani su hipertoničarima. Kontrolnu skupinu sačinjavalo je devet zdravih dragovoljaca. Ispitivanje je provedeno u danu nakon hemodijalize na dorzalnim venama šaka (na ruci bez AV fistule) uporabom testa venokonstrukcije. Na rastuće doze noradrenalina (1, 2, 5 i 10 μ g) bolesnici skloni hipotenziji pokazali su slabiji venokonstriksijski odgovor (medijani: 132, 1132, 789, 1390 venokonstriksijskih jedinica (VCU)) u odnosu na normotenzivne uremičare (1974, 2280, 3395, 4895 VCU) i zdrave dragovoljce (800, 1600, 2105, 2450 VCU). Zaključuje se da je oslabljena venokonstrukcija na simpatički podražaj moguć razlog hipotenzivnih reakcija jednoga dijela uremičnih dijaliziranih bolesnika. Pretjeran žilni odgovor, kakav je nađen uglavnom u hipertenzivnih dijaliziranih bolesnika, moguće pridonosi patogenezi dijaliza-rezistentne hipertenzije u takvih bolesnika. Hipotenzivne reakcije dijaliziranih uremičara u pravilu ne valja tretirati simpatomimetima, nego infuzijama kristaloidnih otopina uz elastične povoje na donje udove krajem dijalitičkoga postupka.

Ključne riječi: noradrenalin, venokonstrukcija, uremija, hemodijaliza

SUMMARY

The purpose of the present study was to answer the question whether an inadequate venoconstriction could be the reason of impaired hemodynamics in dialysis patients. Therefore, the responsiveness of veins was assessed in 18 patients with chronic renal failure on acetate dialysis. Nine uremics (4 males and 5 females) aged 48.6 ± 9.1 years with symptomatic hypotension during dialysis and with a drop in the standing blood pressure after dialysis of more than 30/10 mm Hg formed the hypotension prone group, while the remaining nine (5 males and 4 females) aged 49.1 ± 9.5 years were considered normotensive. Patients with supine blood pressure higher than 150/90 mm Hg after dialysis were categorized as hypertensives. A control group consisted of 13 healthy volunteers. The study was performed the day after dialysis on dorsal hand veins (of the arm without AV fistula) using the venoconstriction test. Increasing doses of injected noradrenaline (1, 2, 5, and 10 μ g) produced a weak venoconstriction in hypotension prone patients [medians: 132, 1132, 789, and 1390 venoconstriction units (VCU)] in comparison with normotensives (1974, 2280, 3395, 4895 VCU) and controls (800, 1600, 2105, 2450 VCU). It was concluded that an attenuated venoconstriction following sympathetic stimulation could be a possible reason for hypotensive reactions in one group of uremic dialysis patients. Exaggerated vascular responsiveness, as seen mostly in hypertensives, could partly contribute to the pathogenesis of dialysis-resistant hypertension. The hypotensive reactions during dialysis should therefore not be treated with sympatomimetics, but with saline infusions and elastic bandages on the lower extremities at the end of the dialysis.

Key words: noradrenaline, venoconstriction, uremia, hemodialysis.

UVOD

Venski sustav u čovjeka najveći je i najmobilniji hemodinamski rezervoar. Vene, u kojima se nalazi oko 75% ukupnog volumena krvi, aktivnom konstrikcijom (živčano ili hormonski uvjetovanom) ili pasivnim uvijanjem (De Jager-Kroghov fenomen) omogućuju brzu regulaciju arterijskog tlaka centralnom redistribucijom pohranjene krvi¹⁻³. One nisu samo pasivne cijevi za dopremu krvi od kapilara do srca, nego aktivnim podešavanjem svoje zapremine podržavaju ujednačenost cirkulirajućeg volumena, centralnog venskog tlaka i tlaka punjenja lijeve pretkljetke, odnosno izravno utječu na udarni volumen srca i arterijski tlak.⁴

Postupak hemodijalize stres je za kardiovaskulni sustav uremičnoga bolesnika.⁵⁻⁷ Kao odgovor na nastalu hipovolemiju dolazi do pomaka dijela izvanstanične tekućine intravaskulno, pri čemu odlučujuću ulogu u konačnoj regulaciji arterijskog tlaka imaju vene, koje potaknute simpatičkom aktivnošću smanjuju svoj kapacitet i mobiliziraju velik dio do tada pasivno zadržanog krvnog volumena. Smanjenje venske popustljivosti (jedinične promjene volumena za jediničnu promjenu tlaka) dovelo bi do narušenog oporavka volumena plazme zbog upletanja u Starlingovu ravnotežu kapilarne izmjene te, štoviše, zbog strme krivulje volumen-tlak, već malo uvećanje volumena dovelo bi do velikog pada tlaka punjenja lijeve pretkljetke.⁸ Chen i Chaignon sa suradnicima⁹ među prvima su zapazili da se tijekom hemodijalize ejekcijska frakcija srca, unatoč sniženom "preloadu", nije mijenjala u odnosu na bazalne vrijednosti, odnosno da kontraktilnost srca nije mogla biti razlogom smanjenja udarnoga volumena. Mjereći poslije¹⁰ odnos volumena lijeve kljetke na kraju diastole i ukupnog volumena krvi, zaključuju da se na kraju hemodijalize zbiva neprimjeren pomak volumena krvi od srca prema periferiji, vjerojatno zbog smanjenja venskoga tonusa i venodilatacije, koje su neočekivane, budući da bi hipovolemija trebala proizvesti centralizaciju krvotoka i venokonstrikciju. Leenen i sur.¹¹ također su zabilježili smanjenje dimenzija lijeve kljetke na kraju diastole tijekom acetatne dijalize, sugerirajući periferno zadržavanje krvi zbog venodilatacije, dok je Bradley sa suradnicima,¹² služeći se venskom okluzijskom pletizmografijom, zaista pokazao da se u tijeku dijalize (kako acetatne, tako i bikarbonatne, čime je isključio mogućnost vazodilatacijskog učinka acetata) zbiva porast venskog volumena uz istodoban porast frekvencije srca i arterijske žilne rezistencije. Venodilatacija bi u tijeku odstranjenja plazmatskog volumena hemodijalizom mogla biti rezultat bilo uremične autonomne neuropatije¹³⁻¹⁷ ili smanjene osjetljivosti glatkomišićne stanice venske medije na katekolaminski podražaj.¹⁸

U ovom radu izravno, in vivo i in situ, procjenjivali reaktivnost stijenke periferne vene na egzogeni vazoaktivni agens noradrenalin kako bismo odgovorili na pitanje koliko poremećaj venske reaktivnosti pridonosi poremećenoj kontroli arterijskog tlaka uremičnoga, dijaliziranoga bolesnika.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

U ispitivanje je uključeno 18 kroničnih uremičnih bolesnika oba spola (9 muškaraca i 9 žena), starosne dobi od 32 do 60 godina, koji se dijaliziraju po 4 sata, tri puta tjedno. Bolesnici kojima je nakon dijalize arterijski tlak pri prijelazu iz ležećega u stojeći položaj padao za više od 30/10 mm Hg, a koji su imali simptomatsku hipotenziju tijekom dijalize, sačinjavali su skupinu bolesnika "sklonih hipotenziji". Simptomatska hipotenzija definirana je padom sistoličkog tlaka tijekom dijalize za više od 30 mm Hg u odnosu na početak dijalize, praćenog mučninom, povraćanjem, znojenjem, omaglicama, glavoboljom i sl. Ostali bolesnici sačinjavali su "normotenzivnu" skupinu.

Oni, unutar jedne i druge skupine, u kojih je tlak nakon dijalize u ležećem položaju bio viši od 150/90 mm Hg, smatrani su hipertoničarima.¹⁹ Takvih je u skupini "sklonih hipotenziji" bilo dvoje, a u skupini "normotenzivnih" čak petero.

Dijalizirani bolesnici uzimali su samo preparate aluminij-hidroksida, željeza i vitamine.

Kontrolnu skupinu sačinjavalo je 13 zdravih ispitanika (7 žena i 5 muškaraca) u dobi od 30 godina do 61 godine koji su se regrutirali iz medicinskog osoblja te dragovoljci, u kojih fizikalni pregled i laboratorijski nalazi nisu pokazivali patoloških odstupanja.

Ispitivanje je odobrila Komisija za lijekove-Etički komitet Kliničke bolnice Split, a od ispitanika se prije uključivanja, a nakon potankog objašnjenja metodologije i ciljeva istraživanja zatražio pismeni pristanak. U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji su imali akutnu infekcijsku bolest, dijabetes, neurološke ispade, tešku hipertenziju, mišićnu, koronarnu ili valvulnu bolest srca u NYHA II ili višem stupnju, kronični alkoholizam te podatak o pozitivnim rezultatima testiranja na hepatitis B ili C.

Metode

Bolesnici su tijekom studije bili dijalizirani tri puta na tjedan aparatima 2008-C ("Fresenius") ili Unimat ("Bellco") s kapilarnim dijalizatorima te celuloza-acetatnom membranom. Brzina protoka krvi kretala se od 200-300 ml/min, dijalizata oko 500 ml/min, dok se brzina ultrafiltracije određivala individualnom preskripcijom. Otopina za hemodijalizu bila je sljedećeg

sastava (količine su izražene u milimolima na litri otopine): Na 137, K 2, Ca 1,75, Cl 109, Mg 1,5 i acetat 35. Prije hemodijalize i nakon nje bolesnicima je izmjerena tjelesna masa, arterijski tlak (živinim sfigmomanometrom) i frekvencija bila u ležećem i stojećem položaju, pri čemu su registrirane vrijednosti bile prosjek dvaju mjerenja. U tijeku postupka hemodijalize arterijski tlak mjereno je živinim sfigmomanometrom najmanje 4 puta, ali i češće, ovisno o individualnim reakcijama. Radi jednostavnijeg prikaza podataka korišten je srednji arterijski tlak, a određivan je po formuli: dijastolički + 1/3 tlaka pulsa.

Sljedećega dana, nakon 8 sati gladovanja uzeo se uzorak od 10 ml venske krvi i odredili ovi laboratorijski parametri: broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, natrij, kalij, kloridi, magnezij, fosfati i kalcij te acidobazni status kapilarne krvi. Istoga dana izmjereno je arterijski tlak i frekvencija bila nakon 10 minuta ležanja, iza čega se pristupilo izvođenju testa venokonstrikcije.

Test venokonstrikcije

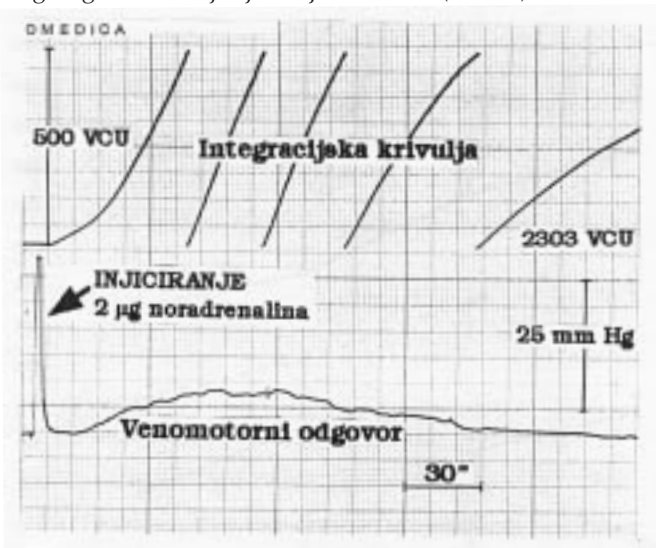
Začetnici ove metode bili su Sicuteri i suradnici,²⁰ a poslije je doradivana i usavršavana.²¹

Ispitanik leži na internističkom stolu u tihoj i ugodnoj temperiranoj prostoriji (20-22°C). Podlaktica se postavi na udobnu podlogu, tako da leži u približnoj razini srca. Za ispitivanje se koriste vene dorzuma šake (test je rađen na ruci bez AV fistule), pri čemu su najprikladnije one promjera 2-4 mm koje u tijeku od oko 2-3 cm nemaju pritoke i koje se u tom odsječku ne križaju s drugim venama. Injiciranje aktivne tvari vrši se kroz gumenu opnu Olovsonove igle, unutrašnjeg promjera 0,9 mm (20 G). Iгла je polietilenskim cjevčicama povezana s osjetljivim transduktorom (Transducer P 23 Db "Gould Statham"), a ovaj je serijski uključen u infuzijski sistem koji se sastoji od infuzijske pumpe (Perfuzor IV "Braun Melsungen") i Luerove štrcaljke kapaciteta 50 ml ("Braun Melsungen"). Brzina infundiranja bila je 0,5 ml u minuti. Promjene tlaka u veni prenose se preko Olovsonove igle i plastičnih cijevi na membranu transduktora, a električni impulsi od ovoga odašilju se u uređaj za registriranje. Registriranje promjena endovenskog tlaka vršilo se na termoreaktivnom papiru "OTE Biomedica", koji se kretao brzinom od 0,5 mm u sekundi. Prije uporabe aparatura se sterilizirala i napunila fiziološkom otopinom. Čim se postavi igla u venu, pokrene se infundiranje fiziološke otopine, a vazoaktivne tvari (korišten je samo noradrenalin) injiciraju se Mantouxovom štrcaljkom od 1 ml kroz opnu Olovsonove igle. Noradrenalin (Arterenol, "Hoechst") smo otapali u fiziološkoj otopini da bismo dobili potrebnu koncentraciju. Iako bazalna vrijednost venskoga tlaka na dorzumu šake iznosi u prosjeku $8,51 \pm 1,74$ mm Hg,³ poželjno je da

ishodna vrijednost tlaka bude uvijek 0 mm Hg, što se postizavalo vertikalnim pomicanjem položaja transduktora (odnosno podešavanjem hidrostatskog tlaka u plastičnoj cjevčici između igle i transduktora).

Nakon injekcije vazoaktivne tvari na visok šiljak registracijske krivulje, nastao samim aktom injiciranja, nadovezuje se veći ili manji, postupni porast tlaka koji je dugotrajniji, a posljedica je spazma vene uz trajno infundiranje fiziološke otopine i okluzivno djelovanje venskih zalistaka. Time se dobiva u lumenu vene neka vrsta tlačne komore, u kojoj su stalni elementi infuzija i venski zalisci, dok se jedino mijenja stupanj venokonstrikcije.

Visina postignutog tlaka nije jedini pokazatelj reaktivnosti vena; potrebno je uzeti u obzir i trajanje tog porasta, odnosno kvantificiranje reakcije, što se postiže elektronskim integratorom tlaka koji veličinu i trajanje venospazma bilježi u obliku dodatne krivulje na registracijskom papiru. Time se omogućava kvantificiranje venokonstrikcije uz pomoć proizvoljno određenih venokonstriksijskih jedinica ("venoconstrictive units": VCU); jedna VCU jest porast tlaka u veni za jedan mm Hg u trajanju od jedne sekunde. Integralna krivulja bila je u ovom radu prekidana programiranjem na "reset" nakon 500 VCU. Na taj način pismeni zapis ima dva dijela: donji, koji pokazuje narav venskoga odgovora, i gornji, veličinu tog odgovora u mjerljivim jedinicama (slika 1).



Slika 1. Pismeni zapis testa venokonstrikcije.

Figure 1. Original tracing of the venoconstriction test.

Test venokonstrikcije vrlo je osjetljiva metoda, gdje se vazoaktivne tvari injiciraju u vrlo malim količinama tako da praktično ne dolazi do sistemskih učinaka.

U ovoj radnji bilježen je venski odgovor na primjenu 1, 2, 5 i 10 mikrograma noradrenalina. Svaka nova doza davana je čim se tlak u veni vratio na ishodne vrijednosti (tj. 0 mm Hg).

Statistička obrada podataka

Rezultati su prikazani tablično i grafički, a neki i u izvornom obliku, na registracijskom papiru. Za podatke koji su pokazivali normalnu razdiobu navedena je aritmetička sredina i standardna devijacija, odnosno standardna pogreška. Za ostale podatke (koeficijent varijabilnosti >100) navedeni su medijani i rasponi, odnosno vrijednosti 25. i 75. percentile (granice 1. i 3. kvartile).

Razlike među uzorcima testirane su računalskim programom "Microstat", a upotrebljeni su sljedeći testovi: t-test za parne i neparne uzorke, Wilcoxonov "signed rank" (za parne) i "rank sum" (za neparne uzorke) test i regresijska analiza. Značajnom se smatrala vrijednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Klinički i laboratorijski podaci

Ispitivanje je obuhvatilo 18 hemodijaliziranih bolesnika oba spola (devet muškaraca i devet žena), prosječne dobi 49,7±9,6 (raspon 32-60) godina. Prosječno trajanje liječenja hemodijalizom bilo je 5,8±4,2 (raspon 1-17) godina. Zdravi ispitanici (n=13) bili su prosječne dobi 46,7±10,1 godina (raspon 30-61), a sačinjavalo ih je sedam žena i šest muškaraca.

Kao što se vidi na tablici 1. bolesnici skloni hipotenziji bili su u prosjeku nešto mlađi od normotenzivnih (48,6±9,1 prema 49,1±9,5 godina; $t=0,13$, $p=0,45$), dok im je prosječno trajanje dijalize bilo nešto dulje (6,8±4,6 prema 4,7±3,8 godina; $t=1,03$; $p=0,16$). Najduže vrijeme na dijalitičkoj terapiji iznosilo je 17 godina u skupini bolesnika sklonih hipotenziji. U skupini normotenzivnih bolesnika, najduže trajanje hemodijalize bilo je 10 godina.

U danu poslije dijalize, srednji arterijski tlak u ležećem položaju bio je u hipotenzivnih bolesnika nešto niži nego u skupini normotenzivnih (110,0±22,9 prema 121,5±20,2 mm Hg), što nije bila statistički značajna razlika ($t=0,11$, $p=0,14$). Pad srednjeg arterijskog tlaka pri prijelazu iz ležećeg u stojeći položaj iznosio je u skupini hipotenzivnih bolesnika prosječno 7,1±10,2 mm Hg, a u normotenzivnih 5,1±12,0 mm Hg, što također nije bilo statistički signifikantno ($t=0,38$, $p=0,35$). Srčana frekvencija bila je gotovo podjednaka u obje skupine bolesnika. Laboratorijski podaci, također dobiveni u danu poslije dijalize (tablica 2) bili su gotovo isti u ispitivanim grupama; nešto veća razlika bila je opažena u koncentraciji kalcija i fosfata-obje su naime bile nešto niže u skupini bolesnika sklonih padu tlaku u tijeku dijalize. Tako je prosječna koncentracija kalcija u toj grupi bila 2,45±0,15 prema 2,65±0,37 mmol/l u grupi normotenzivnih, a prosječna koncentracija fosfata

1,90±0,44 prema 2,20±0,48 mmol/l. Opažene razlike bile su blizu granice statističke značajnosti ($t=1,48$, $p=0,08$ za kalcij, odnosno $t=1,39$, $p=0,09$ za fosfate).

Tablica 1. Dijalizirani bolesnici-neke demografske i kliničke osobine
Table 1. Dialysis patients: some demographic and clinical characteristics. ($x \pm SD$, data are obtained the day after hemodialysis)

Parametar Parameter	Skloni hipotenziji Hypotension prone	Normotenzivni Normotensives	p
Dob (godine) Age (years)	48,56±9,05	49,11±9,53	0,45
Spol (M/Ž) Gender (M/F)	4/5	5/4	
Tjelesna masa (kg) Weight (kg)	68,50±17,36	63,28±8,12	0,21
Tjelesna visina (cm) Height (cm)	171,88±7,07	170,11±8,88	0,33
Dijagnoza* - KGN Diagnosis* - KPN	4 3	1 0	
- OU - PBB - HN	1 1 0	3 3 2	
Transplantirani Transplanted	2	0	
Trajanje hemodijalize (godina) Duration of hemodialysis (years)	6,78±4,63	4,72±3,75	0,1
SAT** (mm Hg) ležeći MBP** (mm Hg) supine	109,97±22,90	121,51±20,16	0,14
Puls (o/min) ležeći Heart rate (bpm) supine	73,66±6,68	74,22±13,21	0,46
SAT (mm Hg) stojeći MBP (mm Hg) standing	102,90±19,93	116,45±22,20	0,09
Puls (o/min) stojeći Heart rate (bpm) standing	83,77±4,87	83,33±15,0	0,47
SAT (ležeći-stojeći) MBP (supine-standing)	7,08±10,22	5,07±11,98	0,35

* KGN-kronični glomerulonefritis (chronic glomerulonephritis), KPN-kronični pijelonefritis (chronic pyelonephritis), OU-opstruktivna uropatija (obstructive uropathy), PBB-policistična bolest bubrega (polycystic kidney disease), HN-hipertenzivna nefroangioskleroza (hypertensive nephroangiosclerosis).

** SAT-srednji arterijski tlak

MBP - mean blood pressure

Učinak dijalitičkog postupka

Procjenjujući mogućnost kompenzacijskih reakcija na postupak četverosatnog dijalitičkog tretmana, praćeni su arterijski tlak i frekvencija bila. Uočene razlike prije dijalize i nakon nje prikazane su na tablici 3. Srednji arterijski tlak u ležećem položaju značajno se smanjio nakon dijalitičkog postupka, kako u skupini hipotenzivnih (sa 119,0±20,6 na 101,9±23,0 mm Hg, odnosno za oko 14%; $t=3,81$, $p=0,003$), tako i u normotenzivnih bolesnika (sa

Tablica 2. Laboratorijski nalazi dijaliziranih bolesnika. ($x \pm SD$, podaci su dobiveni u danu poslije hemodijalize, koncentracije su izražene u mmol/l, ako nije drugačije naznačeno)

Table 2. Laboratory findings in dialysis patients. ($x \pm SD$), data are obtained the day after hemodialysis, concentrations are expressed in mmol/l, if not marked differently.

Parametar Parameter	Skloni hipertenziji Hypotension prone	Normotenzivni Normotensives	p
Broj E ($\times 10^{12}/l$)	2,91 \pm 0,48	2,89 \pm 0,81	0,47
RBC ($\times 10^{12}/l$)			
Hemoglobin (g/l)	89,22 \pm 17,95	87,11 \pm 2,36	0,41
Haemoglobin (g/l)			
Hematokrit (/100)	0,27 \pm 0,06	0,26 \pm 0,07	0,37
Hematocrit (/100)			
Urea	24,11 \pm 7,195	24,2 \pm 3,71	0,49
Urea			
Kreatinin (μ mol/l)	959,22 \pm 139,10	962,77 \pm 110,05	0,48
Creatinine (μ mol/l)			
Mokraćna k. (μ mol/l)	232,67 \pm 62,25	216,67 \pm 52,53	0,28
Uric acid (μ mol/l)			
Glukoza	5,59 \pm 0,95	5,28 \pm 0,72	0,22
Blood glucose			
pH*	7,295 \pm 0,05	7,284 \pm 0,0	0,30
Bikarbonati (pl.)*	19,32 \pm 1,18	19,49 \pm 2,4	0,43
Bicarbonates (pl.)*			
Natrij / Sodium	140,9 \pm 4,2	139,89 \pm 2,15	0,27
Kalij / Potassium	5,77 \pm 0,74	5,71 \pm 0,53	0,43
Kloridi / Chlorides	100,0 \pm 3,0	101,44 \pm 3,43	0,17
Kalcij / Calcium	2,45 \pm 0,145	2,645 \pm 0,37	0,08
Magnezij / Magnesium	1,25 \pm 0,11	1,2 \pm 0,115	1,19
Fosfati / Phosphates	1,9 \pm 0,44	2,2 \pm 0,48	0,09

* kapilarna krv

* capillary blood

122,5 \pm 22,2 na 109,7 \pm 28,8 mm Hg ili za oko 10%; $t=3,37$, $p=0,004$), dok je srčana frekvencija u skupini bolesnika sklonih hipotenziji bila nakon dijalize značajno viša od bazalnih, predijalitičkih vrijednosti (84,7 \pm 8,2, odnosno 77,1 \pm 7,9 otkucaja u minuti; $t=2,07$, $p=0,04$). Slične promjene nisu zabilježene u skupini bolesnika koji su zadovoljavajuće regulirali arterijski tlak tijekom dijalize i nakon nje: frekvencija bila u ležećem položaju ovdje je s početnih 73,86 \pm 11,87 narasla na 78,3 \pm 9,4, što nije bila statistički značajna razlika ($t=0,84$; $p=0,21$). Prosječan pad srednjeg arterijskog tlaka nakon dvije minute stajanja iznosio je u hipotenzivnih bolesnika nakon dijalize 21,7 \pm 9,1 mm Hg, što je u odnosu na vrijednost zabilježenu prije dijalize (7,6 \pm 9,2 mm Hg) statistički visoko signifikantna razlika ($t=3,0$; $p=0,008$). Gotovo podjednak pad tlaka prije dijalize i nakon nje pri prijelazu iz ležećega u stojeći položaj zabilježen je u skupini normotenzivnih bolesnika: dok je prije dijalize iznosio prosječno 6,9 \pm 5,0 mm Hg, nakon dijalize bio je tek neznatno veći (7,3 \pm 4,1 mm Hg; $t=0,16$, $p=0,44$).

Pad srednjeg arterijskog tlaka pri promjeni položaja tijela nakon dijalize bio je u obje skupine praćen ubrzanjem srčane frekvencije; dok je razlika frekvencija registriranih u ležećem i stojećem položaju prije dijalize u prvoj skupini bolesnika bila samo 4,2 \pm 3,3 otkucaja u minuti, nakon dijalize ona raste do vrijednosti od 16,5 \pm 11,6 o/min ($t=2,96$, $p=0,009$). U normotenzivnih bolesnika, iako se tlak gotovo nije promijenio, puls se značajno ubrzao pri ustajanju te je prosječna razlika iznosila 16,7 \pm 10,3 o/min, u odnosu na predijalitički 5,6 \pm 3,6 o/min ($t=2,69$, $p=0,01$).

Tablica 3. Utjecaj dijalitičkog postupka na hemodinamske parametre uremičnih bolesnika

Table 3. Influence of dialysis on hemodynamic parameters of uremics.

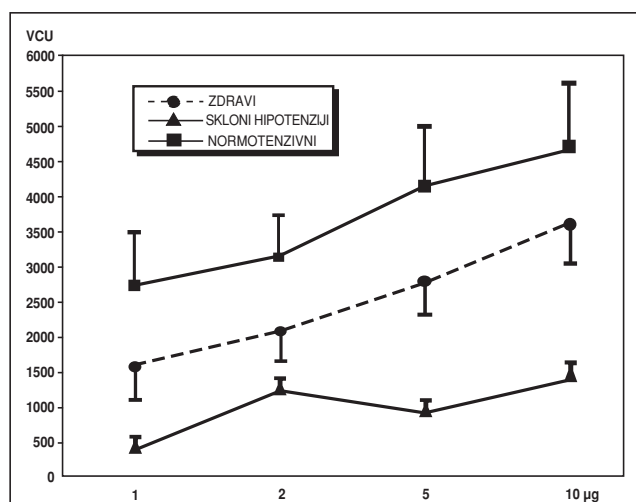
Parametar Parameter	Skloni hipotenziji Hypotension prone			Normotenzivni Normotensives		
	Prije dijalize Before dialysis	Poslije dijalize After dialysis	p	Prije dijalize Before dialysis	Poslije dijalize After dialysis	p
SAT ležeći (mm Hg)	118,99 \pm 20,56	101,96 \pm 23,04	0,003	122,46 \pm 22,21	109,65 \pm 28,81	0,004
MBP supine (mm Hg)						
PULS ležeći (o/min)	77,11 \pm 7,87	84,67 \pm 8,24	0,04	73,86 \pm 11,87	78,31 \pm 9,43	0,21
HEART RATE supine (o/min)						
SAT stojeći	109,31 \pm 18,94	79,08 \pm 15,17	<0,001	114,82 \pm 18,54	98,81 \pm 29,88	0,03
MBP standing						
PULS stojeći	81,33 \pm 7,87	101,17 \pm 14,36	0,007	79,37 \pm 12,17	95,0 \pm 13,74	0,03
HEART RATE standing (o/min)						
RAZLIKA SAT (ležeći-stojeći)	7,55 \pm 9,16	21,74 \pm 9,13	0,008	6,87 \pm 5,0	7,3 \pm 4,12	0,44
DIFFERENCE IN MBP (supine-standing)						
RAZLIKA PULSA (ležeći-stojeći)	4,22 \pm 3,27	16,5 \pm 11,61	0,009	5,6 \pm 3,6	16,69 \pm 10,3	0,01
DIFFERENCE IN HEART RATE (standing-supine)						
TJELESNA MASA (kg)	70,16 \pm 17,34	67,5 \pm 17,28	<0,001	66,09 \pm 8,09	64,06 \pm 9,57	0,02
BODY WEIGHT (kg)						

Prosječan pad tjelesne mase bio je u skupini hipotenzivnih bolesnika nešto veći; iznosio je $3,3 \pm 0,7$ kg, odnosno u skupini normotenzivnih $2,9 \pm 0,7$ kg ($t=0,67$, $p=0,26$).

Venomotorni odgovor na noradrenalin-test venokonstrikcije

Na uzastopno injiciranje rastućih doza noradrenalina (1, 2, 5 i 10 μ g) dobivene su vrijednosti venomotornog odgovora prikazane na tablici 4. U usporedbi sa zdravim ispitanicima bolesnici skloni hipotenziji pokazali su izrazito slabiji venokonstriktorski odgovor: na 1 mikrogram noradrenalina medijan odgovora bio je 132 VCU (39 odnosno 632 VCU za vrijednosti 1. i 3. kvartile) u usporedbi sa zdravima gdje je medijan opaženih vrijednosti bio 800 (500,1908); razlika je bila statistički značajna ($z=2,03$; $p=0,02$). Slična razlika opažena je i na dozu od 2 μ g noradrenalina, dok je na sljedeću primijenjenu dozu od 5 μ g odgovor bio slabiji u odnosu na prethodnu, a izrazito slabiji u odnosu na onaj opažen u zdravim ispitanika (789: 618, 1079 prema 2105; 1803, 2803 VCU; $z=3,43$, $p < 0,001$). Krivulja doze i odgovora u tom dijelu kao da dobiva zaravan (slika 2). Statistički visoko značajna razlika zabilježena je i na dozu od 10 μ g: u hipotenzivnih uremičara medijan odgovora bio je 1390 (920, 1749) VCU, dok je u zdravih iznosio 2450 (2092, 4645); $z=2,97$, $p < 0,001$. Rastući odgovor bio je u pozitivnoj korelaciji s primijenjenom dozom ($r=0,82$; $0,78$; $0,89$; $p < 0,01$).

Reakcije normotenzivnih uremičara, iako prosječno više od onih u zdravim, nisu se statistički signifikantno



Slika 2. Krivulje doze-odgovora na injicirani noradrenalin. Vrijednosti su predstavljene aritmetičkom sredinom (\pm standardna pogreška).

Figure 2. The dose-response curves on injected noradrenaline. Data are expressed as means (\pm standard errors).

razlikovale kao što prikazuje tablica 4. Statistički značajna razlika opažena je jedino na dozu od 2 μ g noradrenalina: kod normotenzivnih venokonstrikcija bila je mnogo jača nego u zdravim. Medijan njezina odgovora bio je 2280 (2000, 5143) VCU, a u zdravih 1600 (1200, 2342); $z=0,97$; $p=0,03$. Troje hipertenzivnih uremičara (dva muškarca i jedna žena) pokazalo je izrazitu preosjetljivost na injicirani noradrenalin, s prosječnim odgovorom od preko 5000 VCU na dozu od 5 i 10 μ g noradrenalina. Zapis jednog takvog odgovora prikazan je na slici 3.

Tablica 4. Venokonstriktorski odgovor (u VCU) na rastuće doze noradrenalina (NA).

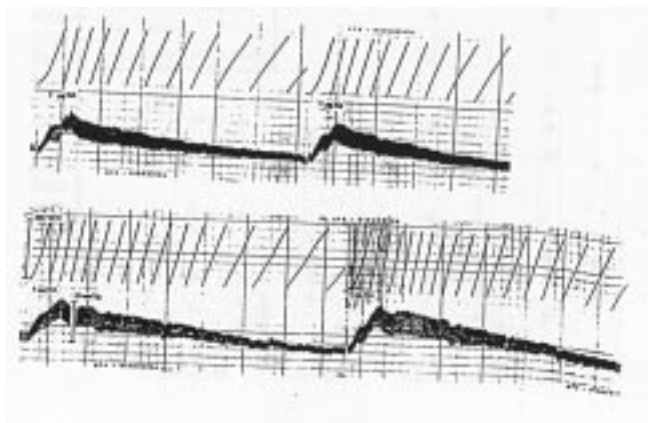
Table 4. Venoconstriction response (in VCU) on increasing doses of noradrenaline.

NA	Zdravi Controls	p	Skloni hipotenziji Hypotension prone	p	Normotenzivni Normotensives	p
1 μ g	1 582,77 \pm 485,5 800 500, 1908	0,02	410,0 \pm 166,22 132 39, 632	0,01	2 732,78 \pm 762,78 1974 1171, 3316	0,09
2 μ g	2070,15 \pm 407,2 1600 1200, 2342	0,03	1243,0 \pm 154,8 1132 1026, 1224	0,01	3152,44 \pm 534,24 2280 2000, 5143	0,03
5 μ g	2776,92 \pm 454,41 2105 1803, 2803	<0,01	916,78 \pm 154,48 789 61, 8, 1079	<0,01	4135,33 \pm 838,43 3395 1890, 5632	0,16
10 μ g	3586,08 \pm 570,2 2450 2092, 4645	<0,01	1393,89 \pm 214,86 1390 920, 1749	<0,01	4664,67 \pm 927,96 4895 2400,6000	0,14

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (prvi red), medijani (drugi red) te vrijednost 25. i 75. percentile (1. i 3. kvartil distribucije frekvencija; treći red). Posljednji stupac p vrijednosti usporedba je zdravih i normotenzivnih dijaliziranih ispitanika.

Data are expressed as means \pm standard deviations (first row), medians (second row), and as values of the 25th and 75th percentile (1st and 3rd quartile of the frequency distribution; third row). There last column represents the values obtained by the comparison between the controls and the normotensive dialysis patients.

Međusobne razlike najviše su bile izražene unutar skupine dijaliziranih bolesnika, odnosno između hipotenzivnih i normotenzivnih uremičara, pri čemu su posljednji reagirali izrazitom preosjetljivošću: medijan odgovora na 10 µg bio je 4895 (2400, 6000) VCU, dok je u hipotenzivnih iznosio 1390 (920, 1749): $z=3.05$; $p<0.01$.



Slika 3. Odgovor na noradrenalin jednog hipertenzivnog uremičara od 57 godina koji je na programu dijalize 12 mjeseci. Na injiciranu dozu od 1 µg noradrenalina (gornji lijevi ugao) dobiven je odgovor od 5658 VCU, a potom na uzastopno injiciranje rastuće doze 5158, 8197 i 9000 VCU. Bolesnik u tijeku izvođenja testa nije imao subjektivnih simptoma, a zabilježeni porast arterijskog tlaka bio je 10/5 mm Hg u odnosu na ishodne vrijednosti.

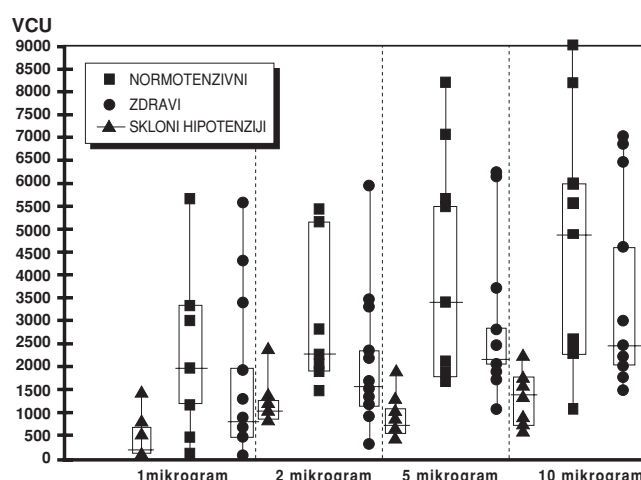
Figure 3. Original tracing of a hypertensive uremic, aged 57, dialysed the last 12 months. After 1 µg of injected noradrenaline (upper left corner) a response of 5658 VCU was obtained, and then, after incremental increase of the injected dose a responses of 5158, 8197 and 9000 VCU were registered. Patient was asymptomatic during the whole procedure, and the highest blood pressure increase was 10/5 mm Hg in comparison with the baseline.

Tablica 5. Usporedba venomotornog odgovora na injicirani noradrenalin (NA) cijele skupine dijaliziranih (HD) i zdravih ispitanika
Table 5. A comparison between the venous responses of the whole group of dialysis uremics (HD) and healthy controls.

	1µg NA	2µg NA	5µg NA	10µg NA
Zdravi	1582,77±485,54	2070,15±407,2	2776,97±454,41	3586,08±570,12
Controls	800 500, 1908	1600 1200, 2342	2105 1803, 2803	2450 2092, 4645
	p=0,34	p=0,49	p=0,06	p=0,13
HD	1571,39±471,95	2198,17±355,47	2526,568,64±568,64	3029,28±608,93
	835 132, 1974	880 1605, 2632	1632 788, 3395	2263 1066, 4895

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardnih devijacija (prvi red), medijani (drugi red), te vrijednost 25. i 75. percentile (1. i 3. ? distribucije frekvencija; treći red).

Data are expressed as means±standard deviations (first row), medians (second row), and as values of the 25th and 75th percentile (1st and 3rd quartile of the frequency distribution; third row).



Slika 4. Pojedinačni odgovori ispitanika na noradrenalin. Kvadrati su ograničeni vrijednostima 1. i 3. kvartile, poprečne linije predstavljaju medijane, a okomite raspone vrijednosti.

Figure 4. Individual responses to noradrenaline. The squares are bounded with the values of the 1st and the 3rd quartile, crosswise lines represent the medians, and vertical the ranges.

Kad se, međutim, promatra cijela skupina dijaliziranih bolesnika, odgovori vene na primjenjeni noradrenalin ne razlikuje se od onih u zdravih osoba, što prikazuje tablica 5.

Razlika srednjega arterijskoga tlaka u oba položaja na kraju dijalize nije značajno korelira sa žilnim odgovorom, a nisu ni laboratorijski pokazatelji. Za koncentraciju kalicija, koja je bila viša u hipotenzivnih, koeficijent korelacije za odgovor na 2 µg noradrenalina (koeficijent varijabilnosti ovdje je bio najmanji) bio je -0.40; $p=0.27$. U skupini normotenzivnih on je iznosio -0.45; $p=0.21$.

Korelacija koncentracije fosfata (značajno niže u skupini hipotenzivnih uremičara) s jačinom venokonstrukcije na 2 µg noradrenalina bila je visoka:

$r=0,86$, $p=0,003$. U skupini normotenzivnih korelacija je bila na granici statističke značajnosti ($r=0,62$; $p=0,07$).

Interindividualna varijabilnost venomotornog odgovora bila je izrazita u sve tri skupine, što je prikazano na slici 4.

RASPRAVA

Prosudba hemodinamskih odgovora kojima se kardiovaskularni sustav čovjeka prilagođava promijenjenim uvjetima fizioloških i patoloških stanja nezaobilazno uključuje procjenu odgovora krvnih žila na fiziološke i farmakološke podražaje. Dvije komponente tog odgovora jasno se razlikuju: jedna, arterijska, koja se prokazuje povećanjem ili smanjenjem perifernog otpora (rezistencije) te druga, venska, koja je odgovorna za smanjenje ili povećanje zapremine (kapacitancije).²²

Namjera nam je bila da u uremičnih bolesnika što bolje razjasnimo ovu drugu, vensku komponentu.

Bazalne kliničke i laboratorijske vrijednosti, kao i reakcije vene zabilježene su u danu između hemodijaliza, kad su intraindividualne promjene krvnog tlaka najmanje izražene.^{23,24} Vrijednosti arterijskog tlaka i pulsa u oba položaja za obje skupine dijaliziranih bolesnika, one sklone hipotenziji i one normotenzivne, nisu se značajno razlikovale, što se moglo očekivati budući da ispitivanje nije obuhvatilo samo kronično hipotenzivne uremične bolesnike.

Ispitivanje je međutim pokazalo da je reakcija dijaliziranih bolesnika na noradrenalin gotovo jednaka onoj zdravih dragovoljaca, zapravo je rezultat međusobnog poništavanja izrazito jakih reakcija hipertoničnih bolesnika s izrazito slabom venomotorikom hipotenzivnih. U literaturi se može naći podataka o oslabljenoj žilnoj reaktivnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom u *in vitro*^{25,26} i *in vivo*^{27,28} uvjetima. Međutim, do sada nitko se nije koristio tehnikom venokonstrikcije. Venomotorni odgovor kvantificirao se ovdje izravno na izoliranom venskom segmentu, za razliku od onog u ostalim studijama, gdje se o njemu zaključivalo posredno, preko promjene arterijskog tlaka ili volumena određenog dijela tijela.

Iako je žilni odgovor na noradrenalin podložan velikim interindividualnim razlikama, a neznatno se mijenja i s rastućom dobi,^{29,30} uza sva ograničenja koja vrijede u ovom istraživanju za relativno malen uzorak (koji je sasvim razumljiv budući da je ovo eksperimentalno i jedino ispitivanje za sada provedeno opisanom tehnikom) nekoliko se elemenata lako uočava; u dijaliziranih bolesnika sklonih hipotenziji venokonstrikcija je na rastuće doze noradrenalina bila izrazito oslabljena. Razlog za takvu, neprimjerenu reakciju nije jasan; moguće

objašnjenje dali su Lin i suradnici³¹ koji navode kako je povišena koncentracija plazmatskih katekolamina, s posljedičnom "down-regulacijom" (smanjenjem broja receptora), mogla dovesti do slabljenja venomotornog odgovora. Kako su u literaturi, međutim, navedene vrijednosti katekolamina i niže ili jednake onima u zdravoj populaciji, objašnjenje nije sasvim prihvatljivo.³² U ovome radu nije određivana razina noradrenalina u krvi, ali se ona i ne uzima kao pouzdan indikator stanja simpatičkog sustava.³³ Daul i suradnici,³⁴ unatoč povišenoj plazmatskoj koncentraciji katekolamina u hipotenzivnih dijaliziranih bolesnika našli su i smanjen broj α_2 receptora na trombocitima kao i smanjen presorni odgovor na fenilefrin, dok su drugi^{35,36} našli i smanjen odgovor na angiotenzin. U slabijoj reakciji vene vjerojatno se krije ili promjena receptorske funkcije (slabije vezanje agonista) ili postreceptorski defekt.^{37,38} Vazodilatacija, zbog učinka acetata ili neke druge, za sada neotkrivene vazodilatacijske tvari, porasta temperature tijela, promjene koncentracije natrija, kalija ili kalcija, neprimjerenog proračunavanja "suhe težine" ili toksičnosti membrane mogli su biti samo neki od niza dodatnih razloga oslabljene venomotorike i hipotenzivnih reakcija nekih dijaliziranih bolesnika.³⁹ Upravo u sklopu tih, još uvijek nedovoljno jasnih zbivanja koja nastupaju tijekom hemodijalize dolazi do izražaja poremećaj venomotorike: unatoč oslabljenom žilnom odgovoru, bolesnici skloni hipotenziji u danu nakon hemodijalize u prosjeku su dobro podnosili ortostatsko opterećenje.⁴⁰ Treba spomenuti ipak povoljne rezultate Milutinovića⁴¹ prilikom uporabe dihidroergotamina u liječenju simptomatskih hipotenzija tijekom hemodijalize koji nisu sukladni našima, a svakako navode na potrebu dodatnoga testiranja venomotorike hipotenzivnih uremičara i s ostalim simpatomimetcima.

Venomotorni odgovor u normo-(hiper)tenzivnih uremičara bio je jači od onog u zdravih ispitanika iako nije utvrđena statistički značajna razlika. Trojica bolesnika pokazivala su izrazitu preosjetljivost na injicirani noradrenalin, s odgovorom od preko 5000 venokonstriksijskih jedinica. Ovakva reaktivnost vena hipertenzivnih uremičara mogla bi, uz preopterećenost vodom, solju, hiperreninemiju ili poremećenu ravnotežu ioniziranog kalcija, imati udjela u patogenezi takve hipertenzije.⁴²

Iako je na venama hipertoničara zabilježen kako pojačan,⁴³⁻⁴⁵ tako i normalan⁴⁶ žilni odgovor, hipertenzivni uremičari obuhvaćeni ovim ispitivanjem pokazali su izrazito snažnu venokonstrikciju na primijenjeni noradrenalin koja je negativno korelirala s razinom kalcija, a pozitivno (i statistički značajno) s koncentracijom fosfata u krvi. Iz tih podataka naslućuje se da bi hipokalcemija i hiperfosfatemija poticale žilni odgovor, odnosno da bi

moguće paratireoidni hormon zaista mogao, preko poremećene ravnoteže kalcija i fosfora, mijenjati žilnu reaktivnost, što je Massry i opisao.⁴⁷

Broj ispitanika u ovoj studiji nedostatan je da bi se izvukli pouzdani zaključci o izvedenim korelacijama.

ZAKLJUČAK

Prikazani rezultati kliničko-farmakološkog ispitivanja venske reaktivnosti in vivo i in situ upućuju na zaključak da su površinske vene uremičnih bolesnika kojima tijekom dijalize i nakon nje značajno pada arterijski tlak slabije osjetljive na noradrenalin, što bi mogao biti razlog poremećenoj hemodinamici u ovih bolesnika. Na drugoj strani, među bolesnicima kod kojih nisu zabilježene značajne hipotenzivne epizode nalaze se uglavnom hipertoničari čija pojačanu venokonstrikcija može imati udjela u patogenezi arterijske hipertenzije.

Venski sustav ima, dakle, nemalu ulogu u regulaciji arterijskog tlaka uremičnih bolesnika. Racionalna farmakoterapija arterijske hipotenzije i hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi mora biti temeljena na

razumijevanju patofizioloških događanja u kojima venomotorika zauzima, čini se, središnje mjesto. Kod propisivanja lijekova radi podešavanja tlaka dijaliziranog bolesnika ova zbivanja valja imati na umu. Na temelju iznesenih podataka predlažemo da se u dijaliziranih bolesnika sklonih hipotenziji, na kraju dijalitičkog postupka primijene elastični povoji na donje udove (najmanje do prepona), čime će se posredno poboljšati mobilizacija venske krvi. Hipotenzivne reakcije u tijeku dijalize najbolje je rješavati samo nadoknadom volumena, odnosno infuzijama fiziološke otopine, a ne simpatikomimeticima, na koje vene ovih uremičara, čini se, nisu dovoljno osjetljive. Terapijski pristup jednom dijelu hipertenzivnih uremičara, osim regulacije volumena dijalizom, uključivao bi primjenu simpatikolitika, primjerice alfa₁ blokatora, zbog izrazite preosjetljivosti venske stijenke na katekolaminski podražaj.

Optimalan terapijski pristup mora biti individualan te ujediniti patofiziološka i farmakološka razmišljanja. Unatoč obilju literaturnih podataka, mozaik regulacije tlaka u dijaliziranog bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom još uvijek nije potpun.

LITERATURA

1. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983;63:1281-342.
2. Shepherd JT, Vanhoutte PM. *Veins and their control*. London, Philadelphia, Toronto: Saunders, 1975;12.
3. Berne RM, Levy MN, ur. *The cardiovascular system*. U: *Physiology*. 3th ed. St. Louis: Mosby, 1993:361-543.
4. Guyton AG, ur. *Medicinska fiziologija*. 7. izd. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1981;229-314.
5. Heyna RJ, Paganini EP. Blood pressure control in chronic dialysis patients. U: Maher JF, ur. *Replacement of renal function by dialysis*. 3th ed. Dordrecht: Kluwer, 1989;772-87.
6. Kimura G, Van Stone JC. Model prediction of plasma volume changes induced by hemodialysis. *Clin Med* 1984;104:932-8.
7. Stiller S, Thommes A, Konigs F, Schallenberg U, Mann H. Characteristic profiles of circulating blood volume during dialysis therapy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1989;35:530-2.
8. Greenway CV, Wayne Lutt W. Blood volume, the venous system, preload, and cardiac output. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:383-7.
9. Chen W, Chaignon M, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Hemodynamics of postdialytic hypotension. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1978;24:682-6.
10. Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effects of hemodialysis on blood volume and cardiac output. *Hypertension* 1981;3:327-32.
11. Leenen FH, Buda AJ, Smith DL, Farrel S, Levine DZ, Uldall PR. Hemodynamic changes during acetate and bicarbonate hemodialysis. *Artif Organs* 1984;8:411-7.
12. Bradley JR, Evans DB, Gore SM, Cowley AJ. Is dialysis hypotension caused by an abnormality of venous tone? *Br Med J* 1988;296:1634-7.
13. Fraser CL, Arieff AJ. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1988;109:143-53.
14. Zoccali C, Ciccarelli M, Maggiore Q. Defective reflex control of heart rate in dialysis patients: evidence for an afferent autonomic lesion. *Clin Sci* 1982;63:285-92.
15. Nakashima Y, Foud FM, Nakamoto S, Textor SC, Bravo EL, Tarazi RC. Localization of autonomic nervous system dysfunction in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1987;7:375-8.
16. Bondia A, Taberner JM, Macias JF, Martin Luengo C. Autonomic nervous system in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1988;2:174-80.
17. Agarwal A, Anand IS, Sakhuja V, Chugh KS. Effect of dialysis and renal trasplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991;40:489-95.
18. Rasher W, Schonig A, Kreye VA, Ritz E. Diminished vascular response to noradrenaline in experimental chronic uremia. *Kidney Int* 1988;21:20-7.

19. Kooman JP, Gladziwa U, Bocher G i sur. Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 1992;17:917-23.
20. Sicuteri F, Del Bianco PL, Fanciullacci M, Franchi G. Il test della venoconstrizione per la misura della sensitività alla 5 - idrossitriptamina e alle catecholamine nell' uomo. *Boll Soc Ital Biol Sperim* 1964;40:1148-50.
21. Rumboldt Z. Vascular adrenoceptor studies in clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Res* 1981;1:93-101.
22. Aellig HA. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins - 2. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:289-305.
23. Batistella P, De Cornelissen F, De Gaudemans R. Ambulatory blood pressure monitoring during 48 hours in untreated hemodialysis patients. *Arch Coeur Vaus* 1990; 83:1223-7.
24. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, Van Bortel LMAB, Peltenburg HG, Van Hoff JP, Leunissen KML. Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 1992;17:917-23.
25. Meggs LG, Ben-Ari J, Gammon D, Choudhury M, Goodman AI. Effect of chronic uremia on the cardiovascular alpha1 receptors. *Life Sci* 1986;39:169-79.
26. Mann JFE, Hausen M, Jacobs KH, i sur. Adrenergic responsiveness in experimental uremia. *Contrib Nephrol* 1984;41:108-12.
27. Romoff MS, Campese VM, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic dysfunction in uremia: evidence for reduced end organ response to norepinephrine (sinopsis). *Kidney Int* 1978;14:731.
28. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981;20:246-53.
29. Luthra A, Borokowski KR, Carruthers GS. Genetic aspects of variability of superficial hand-vein responsiveness to norepinephrine. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:355-61.
30. Martin SA, Alexiera S, Carruthers GS. The influence of age on human dorsal hand-vein responsiveness to norepinephrine. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:257-60.
31. Lin YF, Wang JY, Shum AYC i sur. Role of plasma catecholamines, autonomic, and left ventricular function in normotensive and hypotension prone dialysis patients. *ASAIO J* 1993;39:946-53.
32. Ziegler MG, Kennedy B, Morrissey E, O' Connor DT. Norepinephrine clearance, chromogranin A and dopamin beta-hydroxylase in renal failure. *Kidney Int* 1990;37:1357-62.
33. Esler M, Leonard P, O' Dea K, Jackman G, Jennings G, Korner P. Biochemical quantification of sympathetic nervous activity in humans using radiotracer methodology: fallibility of plasma NA measurements. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:S15 -7.
34. Daul AE, Wang XL, Michel MC, Brodde OE. Arterial hypotension in chronic hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1985;28:814-22.
35. Moore TJ, Lazarus M, Hakim RM. Reduced angiotensin receptors and pressor responses in hypotensive hemodialysis patients. *Kidney Int* 1989;36:696-701.
36. Sorensen SS, Danielsen H, Jespersen B, Pedersen EB. Hypotension in end-stage renal disease: Effect of postural change, exercise and angiotensin II infusion on blood pressure and plasma concentrations of angiotensin II, aldosterone, and arginine vasopressin in hypotensive patients with chronic renal failure treated by dialysis. *Clin Nephrol* 1986;26:288-96.
37. Botey A, Gaya J, Montolin J, Torras A, Riviera F, Lopez-Pedret J, Revert L. Postsynaptic adrenergic unresponsiveness in hypotensive haemodialysis patients. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 1981;18:586-91.
38. Brodde OE, Daul A. Alpha- and beta-adrenoceptor changes in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1984;41:99-107.
39. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991;39:233-46.
40. Fox SD, Henderson LW. Cardiovascular response during hemodialysis and hemofiltration: thermal, membrane, and catecholamine influences. *Blood Purif* 1993;11:224-36.
41. Milutinović S. Dihydroergotamin in der Behandlung von Patienten mit symptomatischer Hypotonie während Dauerhmodialyse. *Arzneim Forsch* 1987;37:554-6.
42. Heyna RJ, Paganini EP. Blood pressure control in chronic dialysis patients. U: Maher JF, ur. Replacement of renal function by dialysis. 3. izd. Dordrecht: Kluwer, 1989:772-87.
43. Hoxha R. Određivanje uloge venskog sustava u arterijskoj hipertenziji pomoću testa venokonstrikcije i okluzivne venske pletizmografije. (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet 1983:26-31.
44. Amann FW, Bolli P, Kiowski W, Büchler FR. Enhanced alpha-adrenoceptor-mediated vasoconstriction in essential hypertension. *Hypertension* 1981;3(Suppl I):1119-1123.
45. Weidmann P. Pathogenetic and therapeutic relevance of cardiovascular pressor reactivity to norepinephrine in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989;11(Suppl 1):257-73.
46. Eichler HG, Ford GA, Blaschke TF, Swislocki A, Hoffman B. Responsiveness of superficial hand veins to phenylephrine in essential hypertension. *J Clin Invest* 1989;83:108-12.
47. Massry SG. Current status of the role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Contrib Nephrol* 1985;49:1-11.

Izvorni znanstveni članak
Original Scientific Paper

PLUĆNA VENTILACIJSKA FUNKCIJA U BOLESNICA SA SPUŠTENIM GENITALNIM ORGANIMA

PULMONARY VENTILATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH GENITAL DESCENSUS

Tomislav Strinić, Jadranka Tocilj, Davor Eterović
Klinika za ženske bolesti i porode, KB Split

SAŽETAK

S obzirom na promjene vezivnoga tkiva u bolesnica sa spuštenim genitalnim organima, postavili smo hipotezu o postojanju s tim povezanog oštećenja plućne funkcije. Stoga smo u uzorku od 80 bolesnica, koje su bile hospitalizirane poradi planirane operacijske korekcije spuštenih genitalnih organa, ispitali plućnu ventilacijsku funkciju, u usporedbi sa 40 sukladnih ispitanica bez prolapsa. Sve ispitanice bile su nepušačice, životne dobi od 40 do 60 godina, bez kliničkih znakova ili povijesti bolesti koje mogu kompromitirati plućnu funkciju. Nađena su diskretna, ali statistički značajna smanjenja vitalnoga kapaciteta i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi. Međutim, početni ekspiratorni tokovi bili su znatno sniženi, najviše maksimalni ekspiracijski tok (za oko 40%). Stupanj oštećenosti spirometrijskih parametara pozitivno je korelirao s trajanjem postmenopauze. Ti su nalazi tipični za smanjenu snagu ekspiracijskih mišića i ukazuju na moguću povezanost spolnih hormona s respiracijom u žena sa spuštenim genitalnim organima.

Ključne riječi: spuštene genitalni organi, respiracija, spirometrija, respiracijski mišići.

SUMMARY

Since abnormalities in connective tissue were found in female patients with genital prolapse we assumed that the impairment in pulmonary function could be associated. Therefore, in the sample of 80 inpatients, that were planned for surgical correction of prolapse, the pulmonary ventilatory function was evaluated and compared to 40 matched volunteers without prolapse. All examinees were nonsmokers, aged from 40 to 60 years and without clinical signs or history of the diseases that are known to affect the pulmonary function. Small but statistically significant reductions in vital capacity and forced expiratory volume at 1st second were observed. However, the initial expiratory flows were greatly reduced, mostly the peak expiratory flow (for about 40%). The degree of deterioration of spirometric parameters showed positive correlation with the duration of menopause. These findings are consistent with reduced strenght of expiratory muscles and point towards possible association of sex hormones and respiration in patients with genital prolapse.

Key words: genital descensus, respiration, spirometry, respiratory muscles.

UVOD

Spuštene genitalni organi (SGO) i poremećaji mikcijskoga sustava zdravstveni su i socijalni problem s kojim se susreće oko 50% žena u pojedinim razdobljima života. Bit bolesti je anatomske oštećenje sveza maternice i mišićno-vezivnoga dna zdjelice, što je podloga uretri i mokraćnom mjehuru.¹⁻⁴ SGO u žena povezuju se s urođeno anatomske-funkcijski manje vrijednim i vezivnim tkivom,

oštećenjima pri porodu, brojem poroda, neprimjerenim oporavkom u babinju, uroinfekcijama, teškim fizičkim radom, kroničnim kašljem i manjkom estrogena u postmenopauzi.¹⁻⁴ Poznato je da plućna oboljenja s kroničnim kašljem pridonose nastajanju i pogoršanju bolesti, povećavajući intraabdominalni tlak i spuštajući prethodno oštećene anatomske strukture¹. Međutim, ne postoje izvješća o povezanosti plućne funkcije s SGO. Nalaz poremećaja vezivnoga tkiva u bolesnica s SGO.⁵

naveo nas je na hipotezu o postojanju supkliničkog oštećenja respiracije u tih bolesnica te smo u ovome radu evaluirali njihovu ventilacijsku funkciju.

ISPITANICI I METODE

Izbor bolesnica i kontrolnih ispitanica

Uzorak od 80 bolesnica dobiven je metodom slučajnog izbora od ukupno 237 žena koje su tijekom 1994. i 1995. godine hospitalizirane u Klinici za ženske bolesti i porode, KB Split, poradi planirane kirurške korekcije spuštenih genitalnih organa. Zbog ograničenja utjecaja kovarijabla na ispitivanu povezanost SGO s poremećajima respiracije uzorak ispitanica je prije slučajnog izbora reduciran (N=129), uvažavajući sljedeće kriterije: pristanak na sudjelovanje u ispitivanju, životna dob od 40 do 60 godina, izostanak navike pušenja, nepostojanje povijesti plućnih, srčanih, živčanih ili duševnih bolesti, anemije, visokog tlaka i šećerne bolesti. Kontrolna skupina od 40 zdravih i antropometrijski sukladnih ispitanica, nepušačica, dobivena je dobrovoljnim pristankom žena koje su poradi kontrolnih pregleda konsektivno dolazile u ginekološku polikliniku. Budući da spirometrijske veličine najviše ovise o visini, taj parametar je najbolje usklađen (tablica 1). Klinički i antropometrijski profili ispitanica dani su u tablici 1.

Tablica 1. Klinički i antropometrijski profili bolesnica i kontrolnih ispitanica ($x \pm SD$)

Table 1. Clinical and anthropometric profiles of patients and control examinees ($x \pm SD$)

	Bolesnice Patients (N=80)	Kontrole Controls (N=40)
Dob (godine)		
Age (years)	51,3 \pm 6,9	49,8 \pm 6,9
Visina (cm)		
Height (cm)	162,8 \pm 5,9	164,8 \pm 5,5
Težina (kg)		
Weight (kg)	75,8 \pm 11,3	74,3 \pm 9,4
Trajanje bolesti (godine)		
Disease duration (years)	2,9 \pm 1,5	
Broj poroda		
Number of deliveries	2,95 \pm 1,6	2,5 \pm 0,8
Stupanj spuštenosti		
Descensus degree	1,7 \pm 0,8	
Trajanje postmenopauze (godine)		
Postmenopausis duration (years)	4,9 \pm 6,1	3,3 \pm 4
Hemoglobin (g/l)		
Hemoglobin (g/l)	14,3 \pm 1,9	14,2 \pm 1,7

Eksperimentalni protokol

Metodološki, radilo se o prospektivnom ispitivanju s jednokratnim uzorkovanjem (cross-sectional). Prije ispitivanja plućne funkcije sve ispitanice obrađene su anketnim listom i kliničkim ginekološkim pregledom, a bolesnice i rutinskim preoperacijskim pretragama i testovima. Bolesnicama je ginekološkim pregledom određen stupanj spuštenosti genitalnih organa (ljestvica 1 do 3). Sve su ispitanice spirometrijski evaluirane, prema uputama American Thoracic Society.⁶ Mjereni su sljedeći parametri forsiranog ekspirija: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi (FEV1), maksimalni ekspiracijski tok (PEF), forsirani ekspiracijski tok pri 75% FVC (MEF75), forsirani ekspiracijski tok pri 50% FVC (MEF50) i forsirani ekspiracijski tok pri 25% FVC (MEF25). Spirometrijsko testiranje obavilo se na potpuno automatiziranom, višenamjenskom uređaju MASTERLAB (Jaeger, Njemačka). Posebna pozornost posvetila se kalibraciji spirometra i potankim uputama ispitanicama prije testiranja. Spirometrijska testiranja obavljalo je iskusno osoblje, u vremenu od 9 i 11 sati. Svako testiranje sadržavalo je tri prihvatljiva manevra. Od tri pokušaja zabilježila se najveća vrijednost (FVC, FEV1, MEF75, MEF50, MEF25), odnosno srednja vrijednost (PEF). Bolesnice i kontrolne ispitanice testirale su se uglavnom zajedno, u pravilu po 2-3 bolesnice i 2-3 kontrolne ispitanice dnevno. Testiranja je u istim uvjetima obavljalo isto osoblje, bez znanja o tome kojoj skupini ispitanica pripada.

Analiza rezultata

Rezultati spirometrijskih testova bolesnica i kontrolnih ispitanica prvo su izraženi u postocima od vrijednosti predviđenih za visinu i dob ispitanice,^{7a} pa zatim uspoređeni Studentovim t-testom. Povezanost ventilacijskih varijabla bolesnica s njihovim potencijalnim kliničkim prediktorima (trajanje bolesti, stupanj spuštenosti genitalnih organa, broj poroda, menopauza, zanimanje, konstitucija) i kovarijablama (životna dob, hemoglobin, krvna grupa) evaluirane su linearnom regresijom (za kvantitativne prediktore i kovarijable), odnosno analizom varijance (za kvalitativne prediktore i kovarijable). Vrijednost P=0.05 uzeta je kao diskriminantna razina značajnosti.

REZULTATI

Sumarno, u bolesnica sa SGO nađena su diskretna (ali statistički značajna) smanjenja vitalnoga kapaciteta i volumena u 1. sekundi forsiranog izdaha. Međutim,

parametri prvog dijela krivulje protok u vremenu znatno su sniženi, najviše PEF (za oko 40%), pa MEF75, MEF50 i MEF25 (tablica 2).

Tablica 2. Usporedba spirometrijskih parametara ($x \pm SD$) bolesnica sa spuštenim genitalnim organima i zdravih ispitanica.

Table 2. Comparison of the spirometric parameters ($x \pm SD$) of the patients with genital descensus and those in healthy examinees.

	Značajnost		
	Bolesnice	Kontrole	razlike
	Patients	Controls	P level
Dinamična spirometrija*			
Dynamic spirometry*			
FVC (%P)	100,7 ± 16,2	108,3 ± 7,2	0,004
FEV1 (%P)	103,6 ± 17,2	111,2 ± 10	0,008
PEF (%P)	56,6 ± 15,8	93,2 ± 15,2	< 10 ⁻⁸
MEF75 (%P)	77,0 ± 24,1	116,3 ± 16,3	< 10 ⁻⁶
MEF50 (%P)	90,7 ± 24,8	126,3 ± 18,9	< 10 ⁻⁶
MEF25 (%P)	122,23 ± 37,9	137,2 ± 30	0,047

* Ventilacijski parametri izraženi su u postocima od predviđenih vrijednosti za odnosnu visinu i dob (%P).

* Ventilatory parameters are expressed in percentages of age-height predicted values (%P).

FVC = forsirani ekspiracijski vitalni kapacitet
forced expired vital capacity

FEV1 = forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi
forced expired volume in 1st second

PEF = najveći forsirani ekspiracijski tok
peak expiratory flow

MEF75 = forsirani ekspiracijski tok pri 75% FVC
forced expiratory flow at 75% FVC

MEF50 = forsirani ekspiracijski tok pri 50% FVC
force expiratory flow at 50% FVC

MEF25 = forsirani ekspiracijski tok pri 25% FVC
forced expiratory flow at 25% FVC

Trajanje postmenopauze pozitivno je koreliralo s oštećenjem svih plućnih ventilacijskih parametara (tablica 3). Primjerice, u bolesnica kojima je postmenopauza trajala 5 ili više godina MEF(%P) je bio oko 15% manji u usporedbi s bolesnicama s kraćim trajanjem postmenopauze. Koncentracija hemoglobina u perifernoj venskoj krvi pozitivno je korelirala s FVC-om, dok za druge prediktore i kovarijable nije dokazana statistički značajna povezanost s plućnom ventilacijskom funkcijom.

Tablica 3. Povezanosti ventilacijskih parametara sa kliničkim prediktorima i kovarijablama SGO.

Table 3. The associations of ventilatory parameters with clinical predictors and covariables of genital descensus.

	Spirometrijski parametri (%P)					
	Spirometric parameters (%P)					
	FVC	FEV1	PEF	MEF75	MEF50	MEF25
Trajanje bolesti						
Disease duration	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Broj poroda						
No of deliveries	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Stupanj spuštenosti						
Descensus degree	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Trajanje postmenopauze	-0,27	-0,23	-0,28	-0,28	-0,30	NS
Postmenopausis duration	(0,015)	(0,036)	(0,013)	(0,012)	(0,006)	
Hemoglobin	0,25	NS	NS	NS	NS	NS
	(0,027)					
Dob						
Age	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Težina						
Weight	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Sve povezanosti iskazane su koeficijentima linearne regresije, čija je značajnost u zagradama. NS = statistički neznačajno; za ostale skraćenice vidi tablicu 2.

All associations are described by the linear regression coefficients with their significance in parentheses. NS = statistically nonsignificant; for other abbreviations see table 2.

RASPRAVA

Parametri krivulje forsiranog ekspirija ovise o otporu u dišnim putovima, ali i o naporu ekspiracijskih mišića. Ekspiracijski napor najviše se odražava na početku manevra, kada se postižu maksimalni tokovi (PEF, MEF75). Daljnji dio izdisaja više je funkcija otpora u dišnim putovima (uglavnom velikim), dok mali dišni putovi postaju važni pri kraju ekspirija, zbog učinka njihova parcijalnoga kolapsa.^{7b-11} U naših bolesnica s SGO najviše su bili sniženi PEF i MEF75, što govori za sniženi napor respiracijskih mišića. Budući da su spirometrijski testovi pažljivo provedeni (višeputni pokušaji), detaljno upućivanje bolesnica u pretpostavke prihvatljivoga testa, sniženi napor respiracijskih mišića govori za njihovu smanjenu snagu. Kako su ekspiracijski mišići uglavnom abdominalni, moguća je njihova povezanost sa sindromom spuštenih genitalnih organa. S tim u svezi može se postaviti hipoteza da manjak kolagenih vlakana u vezikovaginalnoj fasciji, nađen u žena s SGO, nije ograničen samo na genitalne organe, nego je nazočan i u plućnome tkivu.

Činjenica da nismo našli korelacije trajanja bolesti, stupnja spuštenosti genitalnih organa, niti broja poroda sa stupnjem oštećenja plućne funkcije, podupire pretpostavku o zajedničkoj etiologiji SGO i sniženja ekspiracijskih parametara. Nadalje, nađena pozitivna korelacija trajanja postmenopauze sa sniženjem ekspiracijskih performansa (i to onih koji ukazuju na slabost ekspiracijskih mišića) sugerira manjak estrogena kao čimbenika, što pak možemo dovesti u vezu s njegovim poznatim anaboličkim djelovanjem.¹²

Također ostaje razjasniti diskretne opstrukcijsko-restrikcijske nalaze naših bolesnica. Tu bi moglo pomoći pletizmografsko određivanje otpora dišnih putova i ukupnoga plućnog kapaciteta, što je predmetom naših sljedećih istraživanja.

ZAKLJUČAK

U uzorku 80 žena sa spuštenim genitalnim organima su prvi put nađene smanjene performanse forsiranog ekspirija koje upućuju na slabost ekspiracijskih mišića. Rezultati su bliži hipotezi zajedničke osnove oba entiteta nego pretpostavci da trajanje bolesti oštećuje plućnu funkciju. Izglednima se čine istraživanja koncentracije kolagena u plućnome tkivu bolesnica s SGO, s obzirom na ranije nađen manjak kolagena u vezikovaginalnoj fasciji takvih bolesnica. Očita je također potreba određivanja spolnih hormona u istodobnoj respiracijskoj evaluaciji bolesnica s SGO.

LITERATURA

1. Miličić D. Prilog prevenciji i liječenju infekcija urotrakta operativnom korekcijom poremećenog i oštećenog mikcijskog mehanizma. Disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1976.
2. Asmussen M, Miller A. Clinical gynaecological urology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1983;48-67.
3. Whitfield HN, Hendry WF. Textbook of genito-urinary surgery. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985;104-6.
4. Delancey JO. Anatomy and physiology of urinary incontinence. Clin Obstet Gynecol 1990;33(2):298-307.
5. Rechberger T, Donica H, Baranowski W, Jakowicki J. Female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;49(3):187-91.
6. American Thoracic Society. Recommendations for spirometric evaluations. Am Rev Respir Dis 1989;141:1-55.
7. Cotes JE. Lung function-Assessment and application in medicine. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979;329-87(a)971 30(b).
8. Buist AS. Current status of small airways disease. Chest 1984; 86(1): 100-5.
9. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. N Engl J Med 1977;298:1277-81.
10. Barnes PJ, Cuss FMC. Biochemistry of airway smooth muscle. Bull Europ Physiopath Respir 1986;22(7):192-200.
11. Teculescu DB, Hannhart B. Tests of small airway dysfunction: Their correlation with the "conventional" lung function tests. Eur J Resp Dis 1986;69:175-87.
12. Smith P. Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1993;157:1-26.

**PREHRANA I SMJEŠTAJ PROGNANIH OSOBA NA PODRUČJU SPLITA,
SOLINA I KAŠTELA****NUTRITION AND ACCOMMODATION OF DISPLACED PERSONS IN THE
AREA OF SPLIT, SOLIN, AND KAŠTELA**

Katja Ćurin, Jadranka Marušić, Elizabeta Cetinić, Zorana Klišmanić
Zavod za zaštitu zdravlja Split

SAŽETAK

Tijekom ožujka i travnja 1992. godine djelatnici Zavoda za zaštitu zdravlja Split izvršili su ispitivanje prehrane i smještaja 5151 prognane osobe u hotelskom i izvanhotelskom smještaju (odmarališta, barake, domovi) na području Splita, Solina i Kaštela. Energetska vrijednost i kvalitetni sastav dnevnih obroka odstupaju (nedostatni su) od preporučenih Normativa za prehranu prognanih osoba. Udjel kruha u ukupnoj energetske vrijednosti dnevnih obroka izrazito je visok - 40-50%. Sanitarno-higijensko stanje u izvanhotelskom smještaju izrazito je loše. Potrebno je prehranu prognanih osoba uskladiti sa zadanim normativima. Radi zaštite zdravlja prognanih osoba, a i okolnoga pučanstva, potrebno je poboljšati sanitarno-higijenske uvjete smještaja u odmaralištima, domovima i barakama.

Ključne riječi: prehrana, prognanici.

SUMMARY

During March and April of 1992 the workers the Public Health Institute in Split controlled the nutrition and accommodation of 5151 displaced persons in hotels and locations other than hotels (vacation centers, shacks and hostels) in the area of Split, Solin and Kaštela. The energetic value and quality structure of daily meals depart (are insufficient) from recommended standards for displaced persons nutrition. The share of bread in the total energetic value of daily meals is significantly high (40-50%). Sanitary hygienic conditions in locations other than hotels are markedly bad. It is necessary to the nutrition of displaced persons with the recommended standards. In order to protect the health of the displaced persons as well as the health of the local inhabitants it is necessary to improve the sanitary hygienic conditions of their accommodation in vacation centers, shacks and hotels.

Key words: nutrition, displaced persons.

UVOD

Pravilna prehrana, posebice u ratnim uvjetima, ključni je čimbenik za očuvanje zdravlja pučanstva, rast i razvoj djece i mladeži, održavanje fizičke i psihičke kondicije civilnih i aktivnih osoba te jačanje otpornosti prema bolestima svih populacijskih skupina, posebice onih najosjetljivijih (djece, trudnica, dojilja, kroničnih bolesnika, ranjenika).¹

Ratne prilike redovito dovode do:

- nepovoljne ekonomske situacije u zemlji
- nedostatne proizvodnje hrane
- otežane distribucije hrane
- povećane potrebe organizma za energetskim i zaštitnim tvarima zbog povećanih fizičkih i psihičkih napora
- kontaminacije hrane;

Zbog toga su potrebne dodatne i povećane aktivnosti raznih stručnih skupina kako bi se prehrana pučanstva stalno održavala na zadovoljavajućoj razini.

U ratnim uvjetima česte su i migracije pučanstva kojemu je potrebno osigurati dostatne količine hrane s prijeko potrebnim zaštitnim, gradivnim i energetskim tvarima.

Kod planiranja prehrane prognanih osoba posebno valja voditi računa o najosjetljivijim populacijskim skupinama kojima je potrebno osigurati prehrambeni dodatak ili dijetalnu prehranu.²

Dakle, pravilna i dostatna prehrana preduvjet je za očuvanje zdravlja cjelokupnoga i prognanoga pučanstva, psihičke i borbene sposobnosti cjelokupnoga naroda, pa se s pravom može tvrditi da prehrana spada među odlučujuće čimbenike za uspješno vođenje obrambenog rata.

U ratnim prilikama zbog pogoršane ekonomske situacije neizbježno dolazi do pada životnoga standarda cjelokupnoga, posebice prognanoga pučanstva. To bitno utječe na pogoršanje higijenskih uvjeta stanovanja te dovodi do neredovitog i lošeg održavanja osobne higijene zbog: a) nedostatka financijskih sredstava, b) loših higijenskih navika, c) loših uvjeta (nedostatak tople vode, higijenskog zahoda, tuševa i slično).

Takvo stanje stvara preduvjete za širenje zaraznih bolesti, posebice crijevnih.³

METODE

Tijekom ožujka i travnja 1992. godine djelatnici Zavoda za zaštitu zdravlja Split obavili su ispitivanje prehrane i smještaja prognanih osoba na području Splita,

Solina i Kaštela. Ispitivanja su izvršena u 11 objekata s ukupno 5151 prognanom osobom od čega u pet hotela sa 4555 prognanih osoba i šest objekata (odmarališta, domovi, barake) s 596 prognanih osoba.

U šest objekata s kuhinjom provedena je anketa. U devet objekata uzeta su po tri dnevna obroka radi utvrđivanja energetske vrijednosti i kvalitetnog sastava. Kvaliteta obroka ocijenjena je na temelju predloženih normativa o prehrani prognanih osoba.^{4,5,7,8}

Ispitivanje sanitarno-higijenskih uvjeta pripreme i raspodjele hrane učinjeno je metodom brisa. Prosuđivanje rezultata ispitivanja učinjeno je prema zahtjevima Pravilnika o normativima mikrobiološke čistoće i metode njezina određivanja.⁶

Izvršen je uvid u sanitarno-higijenske uvjete smještaja prognanih osoba i procijenjeno je zatečeno stanje.

RASPRAVA I REZULTATI

Prehrana prognanih osoba

U svim su hotelima prostorni kapaciteti, funkcionalnost i tehnička opremljenost kuhinjskog bloka zadovoljavajući. Predviđeni kapaciteti kuhinja nekih objekata manji su od trenutačnih potreba, što je osobito naglašeno u hotelu Lav gdje se priprema gotovo dva puta više obroka od predviđenoga. Jelovnike uglavnom sastavljaju šefovi kuhinja (VKV kuhari) po internim normativima, bez konzultacije s dijetetičarima (nutricionistima). U objektima nisu korištene službene preporuke za prehranu prognanih osoba.

Tablica 1. Prosječne vrijednosti dnevnih obroka pripremljenih u objektima za smještaj prognanih osoba u usporedbi s normativima.
Table 1. Mean value of daily meals prepared in the facilities of displaced persons accommodation in relation to standards.

Normativ	Bjelančevine, g		Masnoće, g		Ugljikohidrati, g		Energ. vrijedost, kJ	
	Proteins, g	72,0	Fats, g	83,0	Carbohydrates, g	316,0	Energ. value, cal	9530,0
OBJEKAT	Prosječne vrij. obroka	Zadovoljenje normativa u %	Pros.vrij. obroka	Zadovoljenje normativa u %	Pros. vrij. obroka	Zadovoljenje normativa u %	Pros.vrij. obroka	Zadovoljenje normativa u %
FACILITY	Aver. value of meal	Standard satisfied in %	Aver. value of meal	Standard satisfied in %	Aver. value of meal	Standard satisfied in %	Aver. value of meal	Standard satisfied in %
Hotel Split	66,9	92,9	46,3	55,8	232,9	73,7	6670,9	69,9
Hotel Zagreb	60,9	84,6	58,7	70,7	239,1	75,7	7122,9	74,7
Hotel Marjan	46,1	64,0	43,8	52,8	210,4	66,6	5847,9	61,4
Hotel Lav	60,8	84,4	37,8	45,5	219,0	69,3	6020,1	63,2
Hotel Palace	64,9	90,1	54,8	66,0	267,6	84,7	7524,8	78,9
Odm. Kula	60,1	83,5	35,9	43,3	214,4	67,8	5869,9	61,6
Odm. Osijek	74,3	103,2	51,9	62,5	210,5	66,6	6619,4	69,5
Hotel za samce								
Melioracija	61,9	86,0	33,5	40,4	205,9	65,2	5658,4	59,4
Restaurant Gašpić,								
Solin	60,5	84,0	48,8	58,8	261,0	82,6	7122,9	74,7

Dodatni obrok za djecu, trudnice i dojilje uglavnom se ne daje. Od šesto bjekata samo u tri objekta kontrolni se obroci čuvaju 48 sati u hladnjaku.

Rezultati ispitivanja dnevnih obroka pokazuju da ni u jednom ispitanom objektu masnoće, ugljikohidrati i prosječna energetska vrijednost dnevnih obroka ne zadovoljavaju predložene normative, dok bjelančevine zadovoljavaju normativ samo u odmaralištu "Osijek" (tablica 1).

Odstupanje od normativa kreće se u rasponu za:

- bjelančevine od minus 10% do minus 30%
- masti od minus 30% do minus 57%
- ugljikohidrate od minus 15% do minus 35%
- energetska vrijednost od minus 20% do minus 40%.

Po preporuci udjel pojedinih prehrambenih tvari u ukupnoj energetska vrijednosti obroka treba iznositi:

- bjelančevine od 13% do 15%
- masti od 30% do 35%
- ugljikohidrati od 50% do 55%.

Rezultati naših ispitivanja prikazani su na tablici 2.

Iz podataka na tablici 2 može se zaključiti da je udjel bjelančevina i ugljikohidrata u ukupnoj energetska vrijednosti obroka zadovoljavajući, dok je udjel masti nedostatan.

Tablica 2. Prosječni udio bjelančevina, masti i ugljikohidrata u ukupnoj energetska vrijednosti obroka za prognane osobe

Table 2. Mean shares of proteins, fats and carbohydrates in total energetic value of displaced persons meals

OBJEKT FACILITY	Bjelančevine % Proteins %	Masti % Fats %	Ugljikohidrati % Carbohydrates %
Hotel Split	16,6	25,4	58,0
Hotel Zagreb	14,2	30,2	55,7
Hotel Marjan	13,1	27,4	59,7
Hotel Lav	16,6	23,0	60,4
Hotel Palace	14,3	26,7	59,0
Odmaralište Kula	17,0	22,4	60,6
Odmaralište Osijek	18,6	28,7	52,8
Hotel za samce Melioracija	18,2	21,7	60,4
Restaurant Gašpić Solin	14,1	25,1	60,8

U ukupnoj energetska vrijednosti udio kruha je 40-50%, što je za normalne prilike vrlo visoko, ali se u ratnoj situaciji može tolerirati samo za određeno vrijeme (tablica 3).

Tablica 3. Prosječni udjel kruha u ukupnoj energetska vrijednosti dnevnih obroka za prognane osobe

Table 3. Mean share of bread in total energetic value of displaced persons daily meals

OBJEKT FACILITY	Udio kruha u ukupnoj energetska vrijednosti obroka (%) Share of bread in total energetic value of meals (%)
Hotel Split	42,2
Hotel Zagreb	39,5
Hotel Marjan	48,2
Hotel Lav	46,8
Hotel Palace	37,4
Odmaralište Kula	48,0
Odmaralište Osijek	42,6
Hotel za samce Melioracija	49,8
Restaurant Gašpić, Solin	39,5

Obroci su količinski nedostadni i loše sastavljeni. Ukupne količine hrane koju pojedinac dobije dnevno vrlo su neujednačene i kreću se u širokom rasponu od 544 do 1270 g, iz čega se može zaključiti da se hrana nepravilno raspoređuje i neorganizirano priprema.

Sanitarno-higijenski uvjeti pripreme i raspodjele hrane

Uz otklanjanje manjih higijenskih propusta u nekim objektima, procjena sanitarno-higijenskog stanja objekata dobra je i istovjetna s rezultatima mikrobioloških nalaza (tablica 4).

Potrebno je istaknuti da su u nekim objektima (Barake Gospe od Otoka, Solin, Odmaralište Benkovački dom, Radnički dom Melioracija, Odmaralište Kula) uvjeti za raspodjelu obroka i pranje posuđa izrazito loši i nehigijenski. U pravilu posuđe se pere individualno u nenamjenskome prostoru, većinom u predvorjima zahoda bez dezinficijensa, a često bez deterdženta i tople vode. Navedeni objekti posjeduju namjenski prostor za distribuciju hrane i tehničke uvjete za higijensko pranje posuđa, ali se to ne koristi, što je zdravstveni rizik za prognane osobe smještene u navedenim objektima.

Smještaj prognanih osoba

Gotovo u svim hotelima broj prognanih osoba veći je od smještajnog kapaciteta hotela pa su u pravilu u svim sobama smještene 2-3 osobe više od predviđenoga broja korisnika. Sobe su uglavnom uredne, a posteljno rublje čisto. Održavanje higijene sanitarnih čvorova unutar soba zadovoljavajuće je, dok je higijensko održavanje

Tablica 4. Rezultati ispitivanja sanitarno-higijenskih uvjeta pripreme i raspodjele hrane za prognane osobe
Table 4. Results of the examination of conditions for food-preparation and its distribution to displaced persons

MJESTO UZIMANJA UZORAKA BRISA SMEAR TAKEN AT	Broj uzoraka N ^o of samples	Odgovara normativu Satisfies standard		Ne odgovara normativu Does not satisfy standard		Izolirana mikroflora Isolated microflora	Ocjena mikrobiološke čistoće Evaluation of microbiol. cleanliness
		Br./N ^o	%	Br./N ^o	%		
Hotel Split	20	16	80	4	20	-	dobra
Hotel Zagreb	20	11	55	9	45	-	nezadovoljavajuća
Hotel Marjan	20	14	70	6	30	-	prihvatljiva
Hotel Lav	20	19	95	1	5	-	dobra
Hotel Palace	20	20	100	-	-	-	dobra
Odmaralište Kula	10	10	100	-	-	-	dobra
Odmaralište Osijek	10	8	80	2	20	-	dobra
Hotel za samce Melioracija	10	8	80	2	20	-	dobra
Restaurant Gašpić, Solin	10	10	100	-	-	-	dobra
UKUPNO/TOTAL	140	116	82	24	18	-	dobra

zajedničkih sanitarnih prostorija dosta loše u svim hotelima. U zajedničkim sanitarnim čvorovima pribor za održavanje osobne higijene redovito nestaje.

Uvjeti smještaja u odmaralištima i barakama izrazito su loši (posebice barake u Solinu, odmaralište Osijek, odmaralište Kula). Spavaće sobe redovito su prenapučene. Prostorije su u pravilu neuredne, prljave, zagušljive i hladne. Stanje sanitarnih čvorova izrazito je loše, a dio raspoloživoga kapaciteta i ne koristi se zbog kvarova. Uočena je prekapacitiranost, higijensko neodržavanje, dugogodišnja zapuštenost. S obzirom na sanitarno-higijenske uvjete u tim objektima, smještaj ljudi u takve objekte velik je zdravstveni rizik.

ZAKLJUČCI

U vrijeme obilaska objekata za smještaj i prehranu prognanih osoba uočili smo:

- neorganiziranost pri grupiranju prognanih osoba i korištenju postojećeg kapaciteta,
- neobaviještenost, jer kuhinjsko osoblje u pravilu nije bilo upoznato s Normativima za prehranu prognanih osoba,
- nesnalaženje u evidenciji određenih populacijskih skupina (djece, trudnica, dojilja, kroničnih bolesnika),
- nedostatne obroke i loše sastavljene jelovnike,
- izrazito loše sanitarno - higijenske prilike u izvanhotelskome smještaju.

Preporuke:

- grupiranje prognanih osoba i korištenje prostornoga kapaciteta treba biti u skladu sa sanitarno - higijenskim propisima;

- osoblje zaduženo za smještaj i prehranu prognanih osoba mora se pravovremeno obavještavati o svim bitnim čimbenicima potrebnim za ispravan i nesmetan rad;

- evidencija svih prognanih osoba treba da je sistematizirana i redovita kako bi se mogli planirati dodatni obroci i dijetalna prehrana;

- jelovnike za prognane osobe izraditi u skladu s propisanim normativima;^{4,5,7,8}

- u kuhinjskom bloku treba poboljšati održavanje higijene, posebice u nekim objektima te redovito koristiti sredstva za dezinfekciju pribora za jelo i radnih površina;

- treba poboljšati održavanje higijene sanitarnih čvorova u svim objektima te osigurati redovitu i dostatnu opskrbu dezinfekcijskim sredstvima;

- ljudi se ne bi trebali useljavati u objekte s nedopustivo lošim sanitarno - higijenskim uvjetima jer je to rizik za njih same, a i okolno pučanstvo s kojim oni neizbježno dolaze u kontakt (samoposluge, prijevozna sredstva, škole, uslužne djelatnosti, pošta, itd.).⁹

Dakle, problem adekvatnog smještaja i prehrane prognanih osoba je iznimno važan jer propusti donose nevolje, a odgovornost, stručnost i pravilan odnos prema tom problemu pridonose očuvanju zdravlja prognanih osoba, a time i cjelokupnoga pučanstva, što izravno utječe i na obrambenu snagu naroda.

LITERATURA

1. Feber E, Maver H. Prehrana u skloništima u ratnim uvjetima. *Hrana ishr* 1978;19:365-475.
2. Hrvatsko antropološko društvo. Prehrana u ratu i poslijeratnom razdoblju. Zagreb, 1992:51-56.
3. Akademija Zbora liječnika Hrvatske. Zdravstvo u opće narodnoj obrani. Medicinska naklada Zagreb, 1976:191-194.
4. Recommended dietary allowances. Washington: National Academy of Sciences, 1989.
5. De Wille De Goyet C, Seamon J, Geijer U. The management of nutritional emergencies in large populations. Geneva: WHO, 1978.
6. Pravilnik o normativima mikrobiološke čistoće i metode njenog određivanja (NN 42/88).
7. Kaić-Rak A. Prehrana pučanstva u izvanrednim i ratnim uvjetima. U: Javno zdravstvo u ratnim uvjetima. Zagreb: ŠNZ "Andrija Štampar", 1991:70 -73.
8. Kaić-Rak A, Antičić K. Priručnik za planiranje prehrane prognanih osoba s normativima i jelovnicima. Zagreb: Zavod za zaštitu zdravlja Republike Hrvatske, 1991.
9. Emergency preparedness and response: Rapid Health Assessment in Sudden Population Displacements. Geneva, WHO. ERO/EPR/90, 1990.

REZULTATI KIRURŠKOGA LIJEČENJA HALUKS VALGUSA RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF HALLUX VALGUS

Antun Maričević, Ivo Marinović, Mladen Kljaković
Odjel za ortopediju, KB Split

SAŽETAK

Haluks valgus čest je klinički problem. Kirurška korekcija primarno je indicirana radi uklanjanja boli. Obrađeni su bolesnici liječeni na Odjelu za ortopediju KB Split, u razdoblju od 1951. do 1990. godine. U 1991. godini kontrolirano je sedamdeset bolesnika. Usporedili smo rezultate liječenja u 35 bolesnika (55 stopala) operiranih Keller-Brandesovom tehnikom i u 35 bolesnika (57 stopala) operiranih Lelievreovom tehnikom. U 6 stopala utvrđen je odličan (11,0%), u 19 zadovoljavajući (34,5%), a u 30 loš (54,5%) rezultat liječenja Keller-Brandesovom metodom. U 20 je utvrđen odličan (35,1%), u 24 zadovoljavajući (42,1%), a u 13 loš (22,8%) rezultat liječenja Lelievreovom metodom. Rezultati pokazuju značajnu prednost Lelievreove operacije. Autori preporučuju izbor te tehnike uglavnom u starijih ljudi.

Ključne riječi: haluks valgus, kirurško liječenje, operacijske metode.

SUMMARY

Hallux valgus is a common problem in orthopaedy. Surgical correction is primarily indicated in order to relieve pain. Patients treated at the Department of Orthopaedy of the Clinical Hospital Split from 1951 till 1990 were analysed. Seventy patients were controlled in 1991. The results of treatment in 35 patients (55 feet) operated by the Keller-Brandes technique were compared with the results of 35 patients (57 feet) operated by the Lelievre technique. In patients operated by the Keller-Brandes method the result was established as excellent in 6 feet (11,0%), satisfactory in 19 (34,5%) and poor in 30 feet (54,5%). In patients operated by the Lelievre method the result was established as excellent in 30 feet (35,1%), satisfactory in 24 (42,1%) and poor in 13 feet (22,8%). The results show a significant advantage of the Lelievre method. The authors recommend the choice of this technique mainly in the case of elderly people.

Key words: hallux valgus, results of surgical treatment, operative methods.

UVOD

Odmaknut palac - čukalj statička je subluksacija prvoga metatarzofalangejskoga zgloba, s lateralnom devijacijom velikoga prsta od uzdužne osovine prve metatarzalne kosti više od 20° i medijalnom devijacijom prve metatarzalne kosti.¹ Prvi ga je opisao La Forest, kirurg Louisa XVI. Lelievre je predložio termin "angulacija prve zrake" kako bi naznačio da se radi o složenoj leziji¹. Haluks valgus je deformacija u žena, ali se susreće i u muškaraca i djece.² Uzrok nastanka je multifaktorski, najčešće kombiniran djelovanjem unutarnjih (anatomske

varijacije u strukturi stopala, posebice u juvenilnoga) i vanjskih čimbenika (nošenje nepogodne obuće).¹ Stečena deformacija sa spuštanim metatarzalnim lukom stopala ne može se objasniti nošenjem nepogodnih cipela, ali obuća može pogoršati deformaciju. Osim najčešćeg i najznačajnijega statičkog, susrećemo se i s kongenitalnim. Varus devijacija prve metatarzalne kosti više od 100 i previše dug veliki prst najvažniji su čimbenici u razvoju lezije.³ Upalni i posttraumski vrlo su rijetki. Razvojem civilizacije rijedaki i beznačajan deformitet postao je često oboljenje sa svim tegobama koje ga prate. Adukcijom proksimalne falange velikoga prsta prema srednjoj liniji

stopala i varus devijacijom prve metatarzusne kosti nastaje kontraktura i skraćenje m. adductor hallucis i m. extensor hallucis longus. Baza proksimalne falange se subluksira, a glavica prve metatarzusne kosti prominira medijalno. Zbog pritiska obuće glavica hipertrofira u egzostozi u kojoj nastaje burza i natisak, a na metatarzofalangejskome zglobu artroza. Javljaju se jaki bolovi tijekom hoda. Tetiva m. flexor hallucis longus privlači sezamske kosti prema vani, pa i one ulaze u igru.⁴ Metatarzus primus varus jest abnormalna medijalna inklinacija uzdužne osovine prve metatarzusne kosti u odnosu na uzdužnu osovinu medijalne kuneiformne kosti. Standardni radiografi opterećenog stopala pokazuju intermetatarsalni kut (kut između uzdužne osovine prve i druge metatarzusne kosti) kao mjeru stupnja metatarsus primus verusa.⁵ U normalnih mladih osoba taj je kut manji od 7°, a svaki veći od 10° je patološki.⁶ Haluks valgus se liječi konzervativnim i operacijskim zahvatima. Konzervativnim liječenjem, odnosno nošenjem cipela sa širokim i zaobljenim vrhom uz ortopedске uloške, može se spriječiti pogoršanje deformiteta, ali se ne može ispraviti. Zbog toga se ova terapija provodi pri slabije izraženim promjenama bez većih tegoba ili kada je kontraindicirano kirurško liječenje. Mnogobrojnost operacijskih zahvata i modifikacija (preko 150) ukazuje na neuspjeh koji se javljaju pri rješavanju ovog oboljenja. Ne postoji jedna operacijska metoda koja bi riješila sve vrste deformacija u svakoj životnoj dobi. Izbor operacije ovisi o starosti bolesnika, stanju njegove cirkulacije, jačini deformiteta i postojanja globalnih promjena. Idealan postupak korigira haluks valgus i metatarsus primus varus i olabavi strukture tkiva. Utemeljene su razne operacijske metode:

- uklanjanje egzostoze i pripadajuće burze u slučaju blagog deformiteta, bez angulacije prve metatarzusne kosti (Schede),
- resekcija proksimalnog članka velikog prsta (Keller, Brandes) uz vezivnu serklažu (Lelievre),
- resekcija ili ekscizija glavice prve metatarzusne kosti (Mayo),
- distalna osteotomija i razne modifikacije koje se čine supkapitalno na prvoj metatarzusnoj kosti (Hohmann, Mitchell, Wilson), te "chevron" (V) osteotomija glavice jednostavne su i iskušane metode koje se preporučuju u adolescenata i mladih odraslih ako nema znakova haluks rigidusa i metatarsalgije. Colombani nakon odstranjenja burze i egzostenoze korigira varus prve metatarzusne kosti i ponovno uspostavlja svodove stopala kosom osteotomijom na bazi prve metatarzusne kosti. U djece i adolescenata kontraindiciran je jer je otvorena epifizna hrskavica rasta,
- kosa resekcija prve metatarzusne kosti ili prvog kuneometatarsusnog zgloba (Lapidus) i

f. plastične procedure. Mc Bride nakon resekcije egzostoze primjenjuje plastiku mekih česti s prijenosom tetiva. U starijih bolesnika ili ako postoje degenerativne promjene u metatarzofalangejskom zglobu mora se napraviti reseksijska artroplastika da bi se uklonila bol i ukočenost zgloba. Danas se najčešće koriste metode: Keller-Brandes, Lelievre i Mayo. Artrodeza prvog metatarzofalangejskog zgloba nefiziološki je zahvat jer se formira haluks rigidus. Nakon svih operacijskih zahvata potrebno je nošenje ortopedskih uložaka s metatarsusnim jastučićima te povremena fizikalna terapija.^{2,3,7-17} Svrha je operacijskog liječenja haluks valgusa, koji je obično bilateralan, ukloniti bol da bi se postigla normalna pokretljivost bolesnika i poboljšala kvaliteta njegova života. Ne izvodi se radi estetike. Željeli smo prikazati metode operacijskoga liječenja haluks valgusa na našem odjelu, posebice usporedbu i uspješnost liječenja Keller-Brandesovom i Lelievreovom metodom.

BOLESNICI I METODE

Na Odjelu za ortopediju KB Split od 1951. godine do 1990. godine liječeno je operacijskom korekcijom haluks valgusa 499 bolesnika. Tablica 1 prikazuje da je bilo 413 žena i 86 muškaraca. Žena je bilo mnogo više nego muškaraca, i to gotovo pet puta (4,8:1). Vidljivo je da je vrhunac učestalosti operacijskoga liječenja u dobnoj skupini 50-59 godina i iznosi 24,8%. Najmlađi bolesnik imao je 11 godina, a najstariji 81 godinu. Srednja dob bolesnika u vrijeme operacijskoga zahvata jest 44,5 godina. Iz tablice 2 vidljivo je da je od ukupno 779 operacijskih zahvata najveći broj operacija izveden po metodi Schede (24,7%), zatim slijede Lelievre (23,5%), Keller-Brandes (23,2%), i Mayo (22,0%) artroplastika. Mitchell distalna osteotomija napravljena je samo u 21 bolesnika (2,7%). Ukupno je operirano 779 stopala, 366 lijevo i 413 desno. U 280 bolesnika operacija je učinjena obostrano, a u 219 jednostrano (samo lijevo 86 i desno 133).

Tablica 1. Podjela bolesnika prema dobi i spolu

Table 1. Distribution of patients according to age and sex

Dobne skupine Age groups	Žene Females	Muškarci Males	Ukupno Total	Postotak Percentage
< 20	15	3	18	3,6
20 - 29	56	12	68	13,6
30 - 39	62	16	78	15,7
40 - 49	79	23	102	20,5
50 - 59	108	16	124	24,8
60 - 69	70	13	83	16,6
70 - 79	21	3	24	4,8
> 80	2	-	2	0,4
Ukupno/Total	413	86	499	100,0

Tablica 2. Prikaz operacijskih metoda i lokalizacije**Table 2.** Presentation of operative methods and localisation

Operacijska metoda Operative method	Lijevo Left	Desno Right	Ukupno Total	Postotak Percentage
Schede	88	104	192	24,7
Keller-Brandes	86	95	181	23,2
Lelièvre	89	94	183	23,5
Mayo	82	90	172	22,0
Mitchell	10	11	21	2,7
Wilson	3	3	6	0,8
Chevron	1	2	3	0,4
Colombani	5	6	11	1,4
Artradeza	2	8	10	1,3
Ukupno/Total	366	413	779	100,0

Retrogradno smo kontrolirali u 1991. godini 70 bolesnika, od kojih je 35 liječeno Keller-Brandesovom i 35 Lelievreovom metodom. Oni su liječeni od 1. siječnja 1981. do 31. prosinca 1990. godine. Rezultat je ocijenjen prema kliničkom i radiološkom stanju. Nakon izvršene operacije te poslije, pri ponovljenom kontrolnom pregledu, objektivno smo utvrdili nastale promjene.

a. Prema Lelievreu prvi je 1887. godine Davies-Colley resecirao proksimalni članak palca. Keller 1904. i Brandes 1929. godine proširili su metodu svojim radovima.^{2,7} Rez kože počinje na dorzalnoj strani proksimalnog članka, medijalno od tetive ekstenzora. Teče lučno zakrivljen konveksitetom dorzalno duž medijalne regije metatarzofalangejskog zgloba te završava na distalnoj trećini metatarzusne kosti. Prikaže se proksimalna polovica prvoga članka, metatarzofalangejski zglob i distalna trećina metatarzusne kosti. Slijedeći rez kože, prereže se periost proksimalne polovine članka, kapsula metatarzofalangejskog zgloba i periost na distalnoj trećini metatarzusne kosti. Povuču se periost s članka i metatarzusne kosti, a kapsula se oslobodi s baze članka i metatarzusne glavice na dorzalnome hvatištu. Prvi se članak poprečno resecira i proksimalna polovica odstrani.

Tablica 3. Vrednovanje rezultata**Table 3.** Evaluation of results

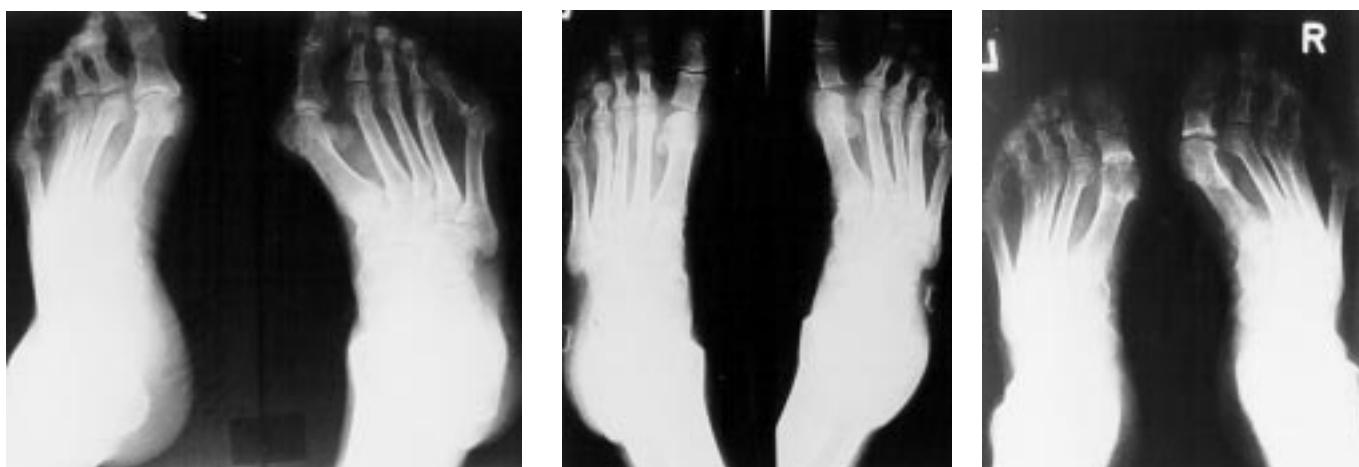
Ocjena Assessment	Hallux abductus kut Hallux abductus angle	Intermetatarzusni kut Intermetatarsal angle	Opseg pokreta Range of motion (extensia)	Bol na prvom MTP zglobu Pain at first MTP joint	Metatarzalgija Metatarsalgia
Odličan Excellent	10 - 20°	5 - 10°	≥ 30°	-	-
Zadovoljavajući Satisfactory	21 - 25°	< Preop	< 20°	±	±
Loš Poor	> 25°	≥ Preop	< 20°	+	+

Odstrani se egzostoza i ostali osteofiti s glavice metatarzusne kosti. Ostatak periosta, kapsularnog ligamenta i ostala meka tkiva pripoje se kao interpozitum na distalnu polovicu proksimalnoga članka pod tlakom, tako da se ispravi deformacija povlačenjem glavice u adukciju. Nakon periosteokapsulnih šavova sašije se koža, a početni medijalno lučno zakrivljen rez kože postaje ravan ispravljanjem položaja palca. Postavi se sadrena imobilizacija. Hodanje se započinje nakon odstranjenja šavova četrnaestog dana.^{7,18}

b. Operacija po Lelievreu nije modificirana tehnika po Keller-Brandesu. Ponovno uspostavlja normalnu anatomiju I zrake reponiranjem metatarzus varusa i postavljanjem velikoga prsta u normalan odnos. Rez kože je uzdužan, strogo unutarnji iza interfalangejskoga zgloba do na vrat prve metatarzusne kosti. Držeći se kosti, lako se oslobađa baza proksimalnoga članka i glavica metatarzusne kosti. Baza članaka se resecira tako da se postigne poravnanje, odnosno da prvi prst nakon repozicije metatarzus varusa bude jednak drugom. Resecira se unutarnja i vanjska egzostoza ako postoje. Metatarzus varus korigira se oslobađanjem priraslica iščašenih sezamoidnih kosti. Ekscidira se potom sve što je suvišno, posebice čahura koja postane jako prostrana nakon repozicije. Ona se s dva do tri jaka šava sašije pod tlakom. Time se uspostavlja metatarzorafija i unutarnja vezivna "serklaža". Nakon šivanja kože postavi se elastični zavoj. Aktivna rehabilitacija započinje od prvoga postoperacijskog dana.²

REZULTATI

Procjenu rezultata kontroliranih bolesnika izvršili smo prema vrednovanju rezultata koje su opisali Vitek i suradnici.¹⁷ Ispitivani su haluks abduktus te intermetatarzusni kut, zatim opseg pokretljivosti metatarzofalangejskoga zgloba, bol u metatarzofalangejskome zglobu i metatarzalgija. Također je analizirano zadovoljstvo bolesnika operacijskim liječenjem i vanjski izgled stopala (tablica 3), (slike 1. a, b, c, i 2. a, b).



Slika 1.a

Slika 1.b

Slika 1.c

- Slika 1.** a) Preoperacijska rendgenska snimka oba stopala
 b) Rendgenska snimka učinjena prvoga postoperacijskoga dana pokazuje rezultat Keller-Brandesove metode
 c) Rendgenska snimka učinjena dvije godine nakon operacije

- Figure 1.** a) Pre-operative x-ray of the both feet
 b) X-ray taken on the first day following surgery shows the result of a Keller-Brandes method
 c) X-ray made two years postoperatively



Slika 2.a

Slika 2.b

- Slika 2.** a - Preoperacijska rendgenska snimka oba stopala
 b - Rendgenska snimka učinjena prvoga postoperacijskoga dana pokazuje rezultat Lelièvreove metode

- Figure 2.** a - Pre-operative x-ray of the both feet
 b - X-ray taken on the first day following surgery shows the result of a Lelièvre method

Srednja dob kontroliranih bolesnika u vrijeme operacijskoga zahvata metodom Keller-Brandes jest 46 godina. Najmlađi bolesnik imao je 26 godina, a najstariji 72 godine. Žena je bilo 28, a muškaraca 7. Oba stopala operirana su u 20, a jedno u 15 bolesnika, što je ukupno 55 stopala, 27 lijevo i 28 desno. U

kontroliranih bolesnika liječenih metodom Lelièvre srednja dob u vrijeme operacijskih zahvata jest 53 godine. Najmlađi bolesnik imao je 23 godine, a najstariji 77 godina. Žena je bilo 27, a muškaraca 8. Oba stopala operirana su u 22, a jedno u 13 bolesnika, što je ukupno 57 stopala, 27 lijevih i 30 desnih.

Tablica 4. Usporedba postoperacijskih rezultata liječenja Keller-Brandesovom i Lelièvreovom metodom
Table 4. Comparison of postoperative results of the treatment by Keller-Brandes and Lelièvre method

Rezultati Results	Keller-Brandes						Lelièvre											
	Vrednovanje Evaluation		Zadovoljstvo bolesnika Patient satisfaction		Vanjski izgled Appearance		Vrednovanje Evaluation		Zadovoljstvo bolesnika Patient satisfaction		Vanjski izgled Appearance							
	Broj/Number	n	%	Broj/Number	n	%	Broj/Number	n	%	Broj/Number	n	%	Broj/Number	n	%			
Odličan Excellent	6		11,0	18		32,7	17		31,0	20		35,1	38		66,6	35		61,4
Zadovoljavajući Satisfactory	19		34,5	21		38,2	29		52,7	24		42,1	14		24,6	14		24,6
Loš Poor	30		54,4	16		29,1	9		16,3	13		22,8	5		8,8	8		14,0
Ukupno / Total	55		100,0	55		100,0	55		100,0	57		100,0	57		100,0	57		100,0

Tablica 4 pokazuje da je u bolesnika liječenih Keller - Brandesovom tehnikom u šest bolesnih rezultat vrednovanja odličan, zadovoljavajući u 19, a u 30 bolesnika loš. Samo je 18 bolesnika jako zadovoljno, 21 zadovoljan, a 16 nezadovoljno. Vanjski izgled je odličan u 17 bolesnika, zadovoljavajući u 29, a loš u 9. U bolesnika liječenih Lelièvreovom tehnikom rezultat vrednovanja je u 20 odličan, zadovoljavajući u 24, a loš u 13 bolesnika. 38 bolesnika je jako zadovoljno, 14 zadovoljno, a pet nezadovoljno operacijskim liječenjem. Vanjski izgled stopala odličan je u 35, zadovoljavajući u 14, a loš u 8 bolesnika.

RASPRAVA

Između više operacijskih metoda liječenja haluks valgusa koje se koriste u našem odjelu obradili smo i usporedili postoperacijske rezultate liječenja između Keller-Brandesove operacije, koju primjenjujemo 40 godina, i Lelièvreove kojom se koristimo posljednjih 10 godina. Dobiveni rezultati liječenja Lelièvreovom tehnikom objektivno su i subjektivno izrazito bolji. Tako su u 45,5% slučajeva rezultati vrednovanja zadovoljavajući do odlični, a 54,5% loši nakon Keller-Brandesove operacije, u usporedbi sa 77,2% zadovoljavajućih do odličnih te 22,8% loših nakon Lelièvreove operacije. Pri vrednovanju subjektivnih rezultata 70,9% bolesnika je zadovoljno ili jako zadovoljno, a 29,1% nezadovoljno je Keller-Brandesovom operacijom, dok je 91,2% zadovoljno do jako zadovoljno, a 8,8% nezadovoljno Lelièvreovom tehnikom. Zadovoljavajući do odličan vanjski izgled palca jest u 83,7%, a loš u 16,3% slučajeva operiranih Keller-Brandesovom metodom, dok je zadovoljavajući do odličan u 86,0%, a loš u 14,0% postignut Lelièvreovom operacijom.

Vitek i suradnici kontrolirali su 50 bolesnika operiranih Keller-Brandesovom i 50 bolesnika operiranih Lelièvreovom tehnikom. Zadovoljavajući su do odlični rezultati u 42,0% primjenom Keller-Brandesove tehnike, a 56,4% primjenom Lelièvreove. U 66,0% bolesnika postignuti su zadovoljavajući rezultati primjenom Keller-Brandesove operacije, a u 90,5% primjenom Lelièvreove.

Soren od 142 bolesnika operirana modificiranom Keller-Brandesovom tehnikom u 82,4% ima zadovoljavajući rezultat³.

Meyer i suradnici imaju u samo pola slučajeva dobar rezultat nakon liječenja Lelièvreovom tehnikom.¹⁹

Grandi i suradnici od 50 kontroliranih bolesnika izvješćuju da je njih 82% potpuno zadovoljno, 10% nepotpuno zadovoljno a 8% bolesnika je nezadovoljno Lelièvreovom operacijom.²⁰

Marinelli i suradnici u svih 65 bolesnika liječenih tehnikom Lelièvre dokazali su djelotvornost s pozitivnim rezultatom.²¹

Randelli i suradnici u 50 kontroliranih bolesnika operiranih Lelièvreovom metodom u 88% slučajeva imaju zadovoljavajući, a u 12% nezadovoljavajući rezultat. Vraćaju se u normalan život nakon 30 dana.²²

Ekscizijska artroplastika Keller-Brandes ne preporučuje se u bolesnika s jakim haluks valgusom i metatarsus primus varusom. Valgus palca veći od 30° traži preveliku resekciju proksimalne falange, što uzrokuje pasivni prst. Palac je skraćen, a drugi prst je duži. Oštećena je ravnoteža prednjeg luka stopala uz poremećaj funkcije. Resekcija proksimalnog članka više od jedne trećine onemogućuje prenošenje opterećenja na palac. Zbog gubitka stabilnosti prvog metatarzofalangejskoga zgloba glavica prve metatarsusne kosti ne nosi normalno opterećenje (više od 50% tjelesne težine), nego se opterećenje pomiče lateralno na drugu i

treću metatarzalnu glavicu i uzrokuje keratozu i matatarzalgiju. S vremenom se sužava prostor prvoga metatarzofalangejskoga zgloba uz ukočenje te pogoršanje kontrole i funkcije palca, također se deformira jer se iščaši s glavice metatarzalne kosti. Keller rezultira u sindromu insuficijencije prve zrake uz spušten prednji svod stopala. Indiciran je samo u apsolutno odsutnom metatarzus varusu i u pretjeranoj dužini palca s obzirom na drugi prst.^{2,23,24,25}

Iskustvo pokazuje da je samo resekcijska artroplastika nedostatna u mnogim slučajevima. Nekorigirani metatarzus varus uzrokuje probleme s obućom, a prst se vraća u valgus položaj i ima loš kozmetski izgled. Dinamika stajanja ostaje loša kao i prije.²⁴

Korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti manje je destruktivna na biomehaniku stopala nego ekscizijska artroplastika, ali je neprikladna za bolesnika sa simptomima i znakovima uznapredovale artroze prvoga metatarzofalangejskoga zgloba.^{26,27,28,29}

Kirurško liječenje haluks valgusa mora biti jednostavno. Mora se reponirati metatarzus varus bez skraćanja prve metatarzalne kosti. Proksimalna falanga resekcira se samo da bismo se približili tipu grčkoga stopala. Moramo dopustiti ponovno hodanje kroz nekoliko dana i uspostaviti normalnu funkciju. To sve postizemo Lelievreovom operacijom za koju smo se definitivno opredijelili u liječenju haluks valgusa starijih osoba (starijih od 50 godina).

Lelievre poštuje glavicu metatarzalne kosti koja je prijeko potrebna točka prednjeg oslonca, reponira varus metatarzalne kosti kada je prisutan, restabilizira osovinu akcije tetiva, vodi računa o obliku stopala u proporciji grčkoga koji je otporan na pritisak cipela te izbjegava pritisak sadrenom imobilizacijom koja često uzrokuje ukočenje zglobova i atrofiju kosti, osobito u starijih osoba u kojih su stopala u artrotskim promjenama.²⁵

Preporučujemo artroplastiku s vezivnom "serklažom" jer su rezultati bolji od drugih tehnika.

LITERATURA

- Goldberg I, Bahar A, Yosipovitch Z. Late results after correction of hallux valgus deformity by basilar phalangeal osteotomy. *J Bone Joint Surg* 1987;69-A:64-7.
- Lelievre J, Lelievre J - F. *Pathologie du pied*. 5th ed. Paris: Masson, 1981:855.
- Soren A. Surgical correction of hallux valgus. *Arch Orthop Trauma Surg* 1980;96:53-58.
- Duthie RB, Ferguson AB ml. *Mercer's orthopaedic surgery*. 7th ed. Baltimore: The William & Wilkins, 1973:1236.
- Houghton GR, Dickon RA. Hallux valgus in the younger patient. *J Bone Joint Surg* 1979;61-B:176-7.
- Tachdjijan OM. *Paediatric orthopaedics*. Philadelphia: Saunders, 1972:1342.
- Keller WL. The surgical treatment of bunion and hallux valgus. *N Y Med J* 1904;80:741-2.
- Mayo CM. The surgical treatment of bunion. *Ann Surg* 1908;48:300-2.
- Mitchell CL, Fleming JL, Allen E, Glenney C, Sanford GA. Osteotomy bunionectomy for hallux valgus. *J Bone Joint Surg* 1958;40-A:41-60.
- Wilson JN. Oblique displacement osteotomy for hallux valgus. *J Bone Joint Surg* 1963;45-B:552-6.
- Austin DW, Leventen EO. A new osteotomy for hallux valgus. *Clin Orthop* 1981;157:25-30.
- Andersen S, Nielsen PM, Brems E. Chevron osteotomy with biodegradable fixation for hallux valgus. *Acta Orthop Scand* 1991;62(Suppl 243):2.
- Colombani S, Forte M. Sulla cura chirurgica dell'alluce valgo. *Chir Org Mov* 1962;17:119-25.
- McBride ED. Hallux valgus, bunion deformity: its treatment in mild, moderate and severe stages. *J Int Coll Surg* 1954;21:99-105.
- Gebuhr P, Soelberg M, Larsen TK, Vollmer-Larsen Niclasen B, Ostergard Laursen N. McBride's operation for hallux valgus. *Acta Orthop Scand* 1992;63:189-91.
- Turek SL. *Orthopaedics*. 4 izd. Philadelphia: Lippincott, 1984:1756.
- Vitek M, Steinbock G. Value of cerclage fibreux for the Keller-Brandes procedure. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108:104-6.
- Delitala F, Gennaro De R. *Teattato di tecnica ortopedica e traumatologica*. Milano: Vallardi, 1950:804.
- Meyer JM, Berruex P, Kritsikis N. 10-Jahres-Resultat der Hallux valgus - Operation nach Lelievre. *Orthopade* 1979;8:163-4.
- Grandi A, Neri M. Revisione critica di operati per alluce valgo con metodica di Keller-Lelievre-Viladot. *Chir Org Mov* 1986;71:115-7.
- Marinelli C, Zeppilli B. La nostra esperienza nel trattamento chirurgico dell'alluce valgo con tecnica di Jean Lelievre. *Chir Org Mov* 1978;64:205-11.
- Randelli M, Allegreni R, Odella F. La nostra esperienza nel trattamento dell'alluce valgo col metodo di Lelievre. *Min Ort* 1979;30:297-301.
- Coughlin MJ, Mann RA. Arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint as salvage for the failed Keller procedure. *J Bone Joint Surg* 1987;69-A:68-75.
- Zoch K. The surgical treatment of metatarsus primus varus in the adult. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108:346-8.
- Giuntini L, Agrifoglio E. *Manuale di ortopedia e traumatologia*. 2th ed. Roma: Societa editrice universo, 1975:651.
- Rowe PH, Coutinho J, D'Arcy Fearn B. Fixation of Hohmann's osteotomy for hallux valgus. *Acta Orthop Scand* 1985;56:419-21.
- Christensen PH, Hansen TB. Hallux valgus correction using a modified Hohmann technique. *Acta Orthop Scand* 1992;63 (Suppl 248):115.
- Muminagić S, Talić A, Alibegović A. Liječenje haluks valgusa osteotomijom prve kosti metatarzusa po Krameru. *Acta Orthop Iugosl* 1990;21:15-20.
- Resch S, Stenstrom A, Gustafson T. Avascular necrosis of the first metatarsal head after Chevron osteotomy show by 99m TC - MDP scintigraphy. *Acta Orthop Scand* 1992;63 (Suppl 248):115.

EPIDEMIOLOGIJA SKABIJESA NA PODRUČJU GRADA SPLITA U DESETOGODIŠNJEM RAZDOBLJU (1980.-1989.)

EPIDEMIOLOGY OF SCABIES IN THE AREA OF THE TOWN OF SPLIT WITHIN A TEN-YEAR PERIOD (1980-1989)

Mladen Filipović, Vlatko Aglič, Katica Vanjaka
Ambulanta za kožne i spolne bolesti, Nova bolnica

SAŽETAK

U posljednjih dvadesetak godina svjedoci smo povećanog broja slučajeva svraba u svijetu, u Europi i u nas. U radu se iznose podaci o incidenciji skabijesa na području koje gravitira gradu Splitu u vremenskoj razdoblju od 1980. do 1989. godine. Registracija godišnjih numeričkih vrijednosti ukazuje na to da bolest u promatranom razdoblju ima tendenciju pada. Dvije dobne skupine izrazito su učestale (od 0 do 10 i od 21 do 30 godina). Muškarci su češće infestirani (1,5:1), a najčešće su zahvaćene zaposlene osobe, učenici i djeca. Diskutira se o uzrocima cikličke pojave bolesti (svakih 25 do 30 godina), o atipičnim kliničkim oblicima bolesti u sadašnjoj pandemiji skabijesa i njezinu završetku.

Glavne riječi: skabijes, epidemiologija.

SUMMARY

The past 20 years have witnessed a growing number of cases of scabies all over the world, as well as in Europe and in our country. This paper presents the data on the incidence of scabies in the area of the town of Split and the area that gravitates forward for the 1980-1989 period. The recorded annual numerical values show that the spread of the disease has a falling tendency. Infestation is markedly frequent in two age groups; 0-10 and 21-30 years, males being infested more frequently (1.5:1). As to the profession, the highest incidence has been recorded among the employed, the pupils and children. The causes of cyclic appearances of the disease (every 25 to 30 years), its atypical clinical features in the actual pandemia and its termination are discussed.

Key words: scabies, epidemiology.

UVOD

Naša znanja o skabijesu sežu u daleku prošlost, od antičkih autora Aristotela, Hipokrata, Galena i Plinija. Postoje podaci o tome da je svrab prisutan u humanoj patologiji tisućljećima. Prvi opis uzročnika skabijesa (grinja *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* Linee) susrećemo u IV. stoljeću prije nove ere. U Aristotelovu djelu *De animalibus historiae* životinja izvađena iz kože ("pothodnika") nazvana je *acarus*, tj. grinja.¹ Opatica

benediktinskog samostana Saint Hildegard von Bingen, koja je živjela u XII. stoljeću, imala je neka znanja o toj grinji i u svom djelu *Physcia* naziva je "suren". Žene koje su tu "životinjicu" vadile iz kože nazivane su "suronenweiber". Bilo je to 500 godina prije G. C. Bonoma, koji je 1687. g. mikroskopom otkrio i opisao uzročnika skabijesa - svrapca. Tako je skabijes bila prva humana bolest s poznatim uzročnikom. Iako je Alibertov student Renucci 1834. g. na jednome predavanju iglicom iz kože izvadio grinju svraba, ipak je trebalo čekati oca

moderne dermatologije F. von Hebru, koji je opisuje 1844. godine i udara temelje etiologizma u medicini, kojom poslije dominiraju Pasteurova otkrića. To je put spoznaje o svrabu iz daleke prošlosti u kojoj počivaju sve riznice našega znanja.^{1,2,3}

Aktualna pandemija svraba izbila je istodobno u raznim krajevima svijeta (od 1963. do 1967. godine) te se može govoriti o tome da svrab istodobno postoji na udaljenim dijelovima svijeta, da je ubikvitarn.

Posljednja pandemija svraba nije poštedjela ni jedan segment društva, pa je postala zdravstveni i društveno - gospodarski problem.⁴ Porast broja slučajeva registriran je najprije 1963. g. u Francuskoj.

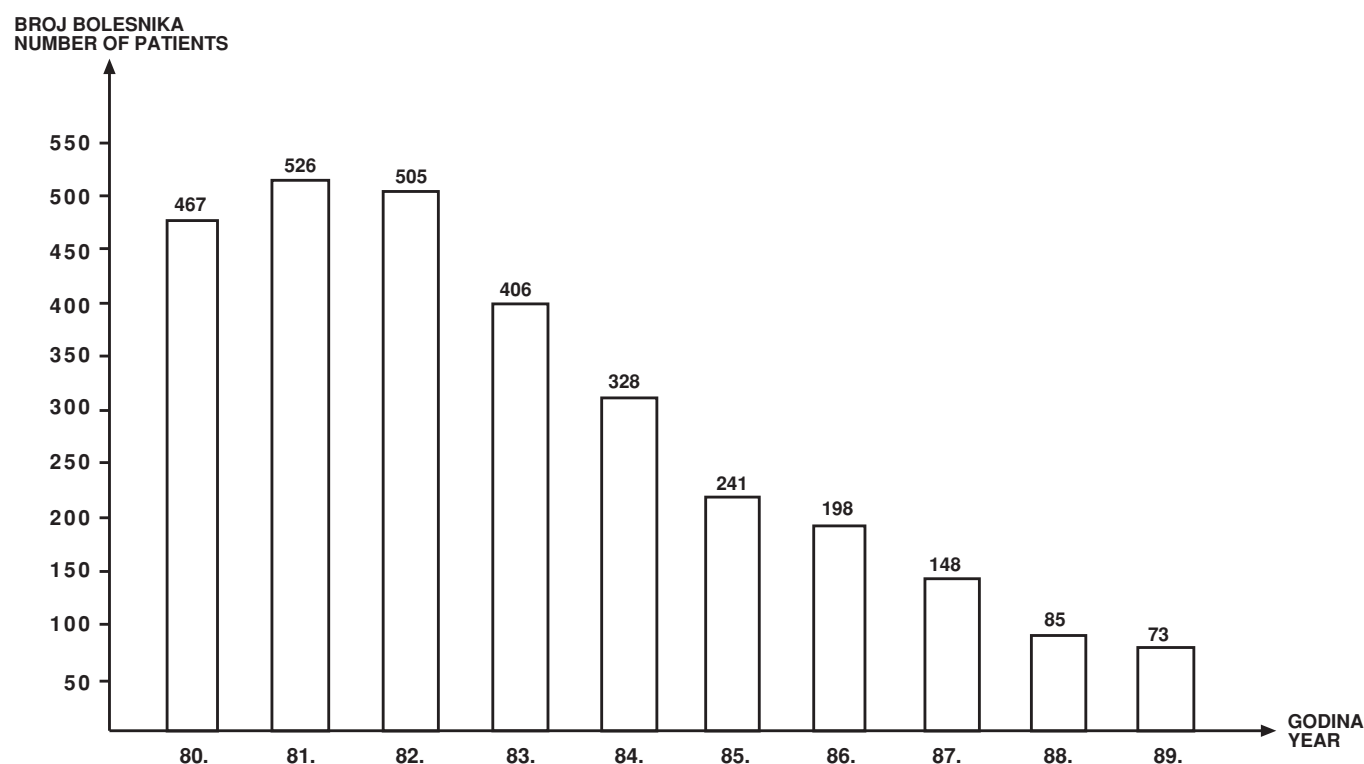
Pojavu epidemije/pandemije skabijesa u mirnodopskim razdobljima ne možemo objasniti samo promijenjenim društvenim i higijenskim prilikama, nižim standardom i migracijom stanovništva.⁵ Skabijes se javlja periodično (ciklički), a uzroci epidemije/pandemije nisu nam u cijelosti poznati. Spominje se da epidemije izbijaju svakih 25-30 godina, da imaju svoj lagani uspon, oscilirajući vrh i lagani pad.⁴ Pojava epidemije/pandemije skabijesa u mirnodopskim uvjetima, u gospodarski razvijenim zemljama s visokim standardom, zaslužuje našu pozornost.

Cjelokupni razvoj akarusa traje 3 tjedna. Prvi simptom bolesti jest vrlo jak noćni svrbež. Znaci bolesti su kanalići

(pothodnici), mjehurići, čvorići i kraste. Morfe nalazimo posebice na mjestima gdje je koža mekana, tanka i elastična i gdje nema pilosebacealnih folikula, a to su pazuha, dojke, donji abdomen, laktovi, međuprstni prostori, perigenitalno, glans, bedra i stražnjice.^{5,6}

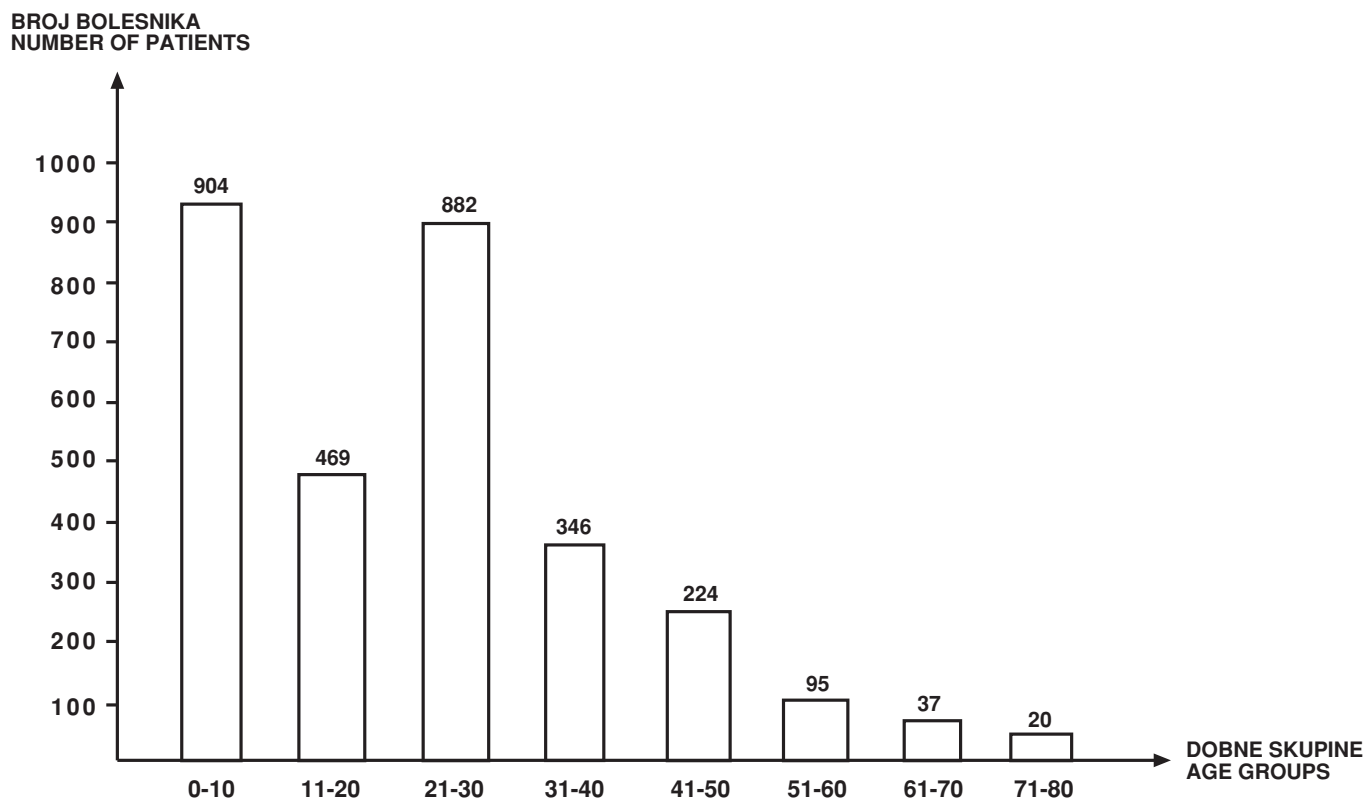
Pojava simptoma svrbeža (pruritus) ovisi o stupnju senzibilizacije bolesnika, tj. radi li se o primoinfestaciji ili reinfestaciji grinjom svraba. Kod primoinfestacije vrijeme potrebno za senzibilizaciju je nekoliko tjedana i tek nakon toga javljaju se prvi simptomi (svrbež) i prvi znakovi bolesti (morfe, eflorescencije). Normalna okolina za život grinje jest vlažna koža. Izvan kože grinja može preživjeti samo 3 - 4 dana. Do zaraze najčešće dolazi neposrednim, uskim tjelesnim dodirom, a posredni prijenos bolesti pomoću odjeće, posteljine, zavojnoga materijala, drvenih predmeta i knjiga relativno je nevažan.^{3,5,6} U kućanstvu se skabijes često prenosi neseksualno, a manje je vjerojatno da se prenosi u školi. Zbog toga što je kod prve infestacije vrijeme inkubacije dugačko (nekoliko tjedana) nailazimo na teškoće u traženju izvora zaraze. Stoga kada naiđemo na više članova jedne obitelji koji se žale na pruritičnu erupciju na koži, uputno je utvrditi dijagnozu i odmah liječiti cijelu obitelj.

U aktualnoj epidemiji viđeni su mnogi posebni oblici svraba, posebice nodularni oblik s malim crvenkastomješnim pruritičkim čvorićima.³



Slika 1. Učestalost skabijesa na području grada Splita od 1980. do 1989. godine

Figure 1. Incidence of scabies in the Split area during the 1980-1989 period.



Slika 2. Učestalost skabijesa na području grada Splita s obzirom na dob od 1980. do 1989. godine
Figure 2. The incidence of scabies during the 1980-1989 period in the Split area according to age.

CILJ RADA

Cilj rada jest dobivanje podataka o učestalosti skabijesa u promatranom desetogodišnjem razdoblju (od 1980. do 1989.) o dobnoj i spolnoj učestalosti, kao i učestalosti po zanimanju. Drugi je cilj bio saznati je li epidemija u opadanju, odnosno pri kraju i tako potvrditi cikličko javljanje.

ISPITANICI I METODE

Svi bolesnici s noćnim svrbežom i lezijama sumnjivim na svrab i smještenim na predilekcijskim mjestima pregledani su klinički, a manje jasni slučajevi obrađeni su i laboratorijski (parazitološki) na grinje, larve, nimfe i jajašca, na Odsjeku za kožne i spolne bolesti splitskog Doma zdravlja, u vremenskom razdoblju od 1980. do 1989. godine. Bilježena je i statistički obrađena učestalost svraba (broj bolesnika svake godine) i učestalost s obzirom na dob, spol i zanimanje. Razumije se da su svi bolesnici i njihovi ukućani bili liječeni i kontrolirani.

REZULTATI

Učestalost skabijesa na području koje gravitira gradu Splitu, u desetogodišnjem razdoblju (od 1980. do 1989.), prikazana je na slici 1. Najveća numerička vrijednost zabilježena je u drugoj promatranj godini, a u sljedećih osam godina vidimo postupno, ali stalno pad broja slučajeva, tako da je u posljednjoj promatranj godini taj broj manji za više od sedam puta. Ukupni broj liječenih bolesnika bio je 2977, od čega muškaraca 1823, a žena 1154 (slika 1).

Frekvencija skabijesa po dobnim skupinama, raspoređenim u dekade, prikazana je na slici 2. i tablici 1. Dvije dobne skupine izrazito odskoču. To je dobna skupina od 0 do 10 godina starosti (904 bolesnika ili 30,3%) i ona od 21 do 30 godina starosti (882 bolesnika ili 29,6%). Dobna skupina od 11 do 20 godina upola je manja od obje navedne (469 bolesnika ili 15,7%), a broj bolesnika u ostalim dobnim skupinama, do 80 godina starosti, izrazito je manje zastupljen. Dobna skupina od 0 do 10 godina prednjači u svim godinama osim 1980. i 1985. U prve tri

Tablica 1. Učestalost skabijesa na području grada Splita s obzirom na dob od 1980. do 1989. godine.**Table 1.** The number of scabies cases during the 1980-1989 period in the Split area according to age.

Godina / Year	Dob / Age								Ukupno / Total
	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	
1980.	126	52	171	64	39	8	4	3	467
1981.	160	95	154	51	35	20	3	8	526
1982.	169	87	146	46	36	19	6	2	505
1983.	138	82	109	31	30	10	3	3	406
1984.	100	57	90	48	20	10	3	0	328
1985.	64	30	79	38	19	4	5	2	241
1986.	54	33	51	28	17	8	5	2	198
1987.	48	13	40	20	15	8	4	0	148
1988.	24	10	22	15	6	5	3	0	85
1989.	21	10	20	11	7	3	1	0	73
Ukupno Total (%)	30,3%	15,7%	29,6%	11,6%	7,5%	3,1%	1,2%	0,6%	

životne dekade (od 0 do 30 godina) postotak oboljelih od svraba je 75,6. Dakle, tri četvrtine naših bolesnika jesu mlađi ljudi od 30 godina starosti, dok na ostalih pet dekada (od 31 do 80 godina) otpada samo 24,6% (slika 2 i tablica 1).

Učestalost svraba s obzirom na spol prikazana je na tablici 2. Muškaraca je bilo 1823 (61,23%), a žena 1154 (38,76%). I opet kroza sve promatrane godine broj infestiranih muškaraca bio je veći, osim u posljednjoj promatranoj godini (tablica 2).

Tablica 2. Učestalost skabijesa na području grada Splita s obzirom na spol od 1980. do 1989. godine.**Table 2.** The number of scabies cases during the 1980-1989 period in the Split area according to sex.

Godine Year	Muškarci Males	Žene Females	Ukupno Total
1980.	295	172	467
1981.	320	206	526
1982.	325	180	505
1983.	238	168	406
1984.	193	135	328
1985.	157	84	241
1986.	125	73	198
1987.	83	65	148
1988.	54	31	85
1989.	33	40	73
Ukupno Total (%)	61,23%	38,76%	

Učestalost s obzirom na zanimanje obrađena je u posljednjoj tablici. Zanimanja su svrstana u sljedeće kategorije: zaposleni (u društvenim i privatnim poduzećima), djeca, kućanice, studenti, umirovljenici, poljodjelci i nezaposleni. Najveća učestalost infestiranih sarkoptesom je u skupini zaposlenih (48,2%), a zatim slijede djeca (23,5%) i učenici (17,3%). Ostalih pet skupina imaju male jednoznačenkaste postotke udjela. Prve tri skupine infestiranih osoba čine golemu većinu (89%).

RASPRAVA

U pojavi epidemija svraba već je davno uočena cikličnost. Jedina zemlja u Europi koja godinama unatrag ima obvezatno prijavljivanje skabijesa jest Danska. Proučavajući kretanje incidencije skabijesa u Danskoj, Christopherson navodi tri vrha, i to 1918. g., 1945. g. i krajem šezdesetih godina.⁷

Tridesetih godina ovoga stoljeća frekvencija skabijesa bila je samo 5% od svih pregledanih dermatoloških bolesnika u polikliničkoj obradi. Pred sam početak Drugoga svjetskog rata opaža se porast frekvencije svraba.⁶ U poratnim godinama ona raste, tako da 1946. godine iznosi 10 do 15%, a 1950. godine već pada na samo 1% od ukupnoga broja dijagnosticiranih dermatoza.

Tijekom pedesetih godina svrab je nepoznat u mnogim zemljama.⁶ Početak nove epidemije opažen je 1963. godine u Francuskoj. Porast broja slučajeva svraba u Engleskoj opaža se u 1964. godini, a tek zatim u Italiji, Njemačkoj i SAD, a u republikama bivše Jugoslavije tek u 1967. godini.^{8,9}

Ovu posljednju epidemiju, koja je počela 1963. godine u uvjetima poraslog blagostanja i općeg prosperiteta i koja je zahvatila cijeli svijet, možemo smatrati prvom pandemijom u mirnodopskim uvjetima.^{9,10,11,12}

Najveću učestalost, u sadašnjoj epidemiji, na materijalu zagrebačke Dermatološke klinike, nalazi Kastelic u dobnoj skupini od 16 do 20 godina za žene, a od 20 do 26 godina za muškarce.^{4,8} Slične rezultate ima Konstantinov na materijalu skopske Dermatološke klinike.⁹ U Danskoj, Christoperson nalazi najveću incidenciju svraba među djecom i mlađim odraslim osobama,⁷ a u istočnoj Europi najveća je incidencija u djece ispod 6 godina.⁶

U našem materijalu izraziti porast incidencije skabijesa pojavljuje se u dvije dobne skupine (od 0 do 10 i od 21 do 30 godina starosti), a to su upravo, kao i u istraživanjima drugih autora, djeca i mlađe odrasle osobe.

Smatra se da su uzroci pojave i širenja svraba multifaktorijski: siromaštvo, slaba prehrana, prostitucija, promiskuitet i učestala putovanja.^{3,4} Indijski autori ističu prenapučenost kao najbitniji činitelj u širenju svraba.⁶

Danas se sve više spominju i imunološki činitelji u širenju skabijesa (humoralni i stanični). O stupnju senzibilizacije organizma (kože) ovisi i početak javljanja simptoma i znakova bolesti.³ No sve to ne objašnjava u potpunosti pojavu pandemije u mirnodopskim uvjetima,^{4,6} pa i dalje ostaju, bar dijelom, bez odgovora sljedeća pitanja:

kada počinje i kada prestaje jedna epidemija, koji slučajevi povezuju dvije epidemije, koliko traje jedna epidemija i konačno, zašto se epidemije skabijesa javljaju ciklički.

Epidemije svraba javljaju se periodično (ciklički) svakih 25 do 30 godina.^{4,7,8} Sve krivulje epidemije imaju lagani uspon, oscilirajući vrh i lagani pad.⁴ Razmaci između vrhova epidemija, što ih je u Danskoj proučavao Christoperson, iznose 27, odnosno 24 godine.⁷

Interval između kraja jedne i početka druge epidemije ("gap") jest oko 15 godina, a sama epidemija svraba traje isto oko 15 godina. U intervalu kad epidemije nema infestacija grinjom se održava ("tinja") u lokalnim žarištima, slučajevima scabies norvegica, nedijagnosticiranim slučajevima, a u svemu tome "pomažu" niski standard, siromaštvo, niska higijena, zajedničko spavanje, prenapučenost, ratno stanje, nezaposlenost, gospodarske krize i recesije. Između dvije epidemije ne nestaje potpuno, nego mu incidencija pada na niske vrijednosti.^{6,7,8}

Periodičnost epidemija skabijesa pokušava se objasniti teorijom prirodnih rezervata, adaptacijskom teorijom (navodno bi za potpunu životnu aktivnost grinja bilo potrebno više od 10 godina) i imunološkim promjenama u organizmu. Smatra se da nova epidemija skabijesa počinje kada se broj neimunih osoba jako smanji.⁶ Laboratorijski je dokazana povećana aktivnost slobodnih cirkulirajućih protutijela i vezanja serumskog C1q tijekom epidemije.^{15,16}

Tablica 3. Učestalost svraba na području grada Splita s obzirom na zanimanje od 1980. do 1989. godine
Table 3. The number of scabies cases during the 1980-1989 period in the Split area according to profession.

Zanimanje Profession	Godina										Ukupno	
	80	81.	82.	83.	84.	85.	86.	87.	88.	89.	Total	%
Zaposelni Employed	273	240	238	160	156	130	92	64	45	39	143	48,27
Djeca Children	96	131	129	106	75	49	40	39	18	18	701	23,5
Učenici Pupils	54	84	86	98	73	37	41	25	10	8	516	17,3
Domaćice Housekeepers	22	24	13	11	12	6	6	1	4	1	100	3,3
Studenti Students	11	27	12	11	2	5	5	2	2	1	78	2,6
Umirovljenici Retireds	8	5	14	10	6	4	9	13	3	1	73	2,4
Nezaposleni Unemployed	3	10	8	8	3	10	5	2	2	5	56	1,8
Poljodjelci Farmers	0	5	5	2	1	0	0	2	1	0	16	0,5
Ukupno Total	467	526	505	406	328	241	198	148	85	73	297	

Tijekom epidemije najveći broj bolesnika stekne određeni stupanj imuniteta koji nazivamo "grupni" imunitet ("herd" immunity). Izraziti pad ovog grupnog imuniteta označio bi početak epidemije i objašnjavao bi cikličku narav.

Tijekom ove posljednje epidemije/pandemije svraba posebnu pozornost privukle su neuobičajene kliničke slike. Uz klasičnu kliničku sliku u našem materijalu i u materijalu drugih autora¹⁰ uočene su posebne kliničke slike:

- Scabies minima - svrab u vrlo čistih osoba s rijetkim morfama i blažim svrbežom;

- Scabies incognito - svrab bez većih upalnih promjena;

- Scabies nodularis seu noduli persistentes scabiei - crvenkasti čvorići "plastičnog" izgleda, na terapiju vrlo torpidni.^{8,10,11,12} Oni su posljedica reaktivne preosjetljivosti kože na dijelove tijela grinje, na jajašca i na skibala.^{13,14}

Uzroci prve svjetske mirnodopske pandemije skabijesa nisu do kraja istraženi ni dokazani. Uz univerzalne čimbenike

(endemska žarišta i migracije stanovništva) za pojedine zemlje postoje i karakteristični činitelji.^{3,4,6,17}

ZAKLJUČAK

Prateći slučajeve svraba tijekom posljednje epidemije, na području koje gravitira našem odsjeku za kožne i spolne bolesti, ustanovili smo postupni pad incidencije svraba od 1980. do 1989. godine. Najviše su zahvaćene dobne skupine od 0 do 10 i od 21 do 30 godina starosti. Incidencija oboljelih muškaraca je 61%, a žena 39%, te je stoga odnos spolova 1,5:1. Infestirani su najviše zaposlene osobe, učenici i djeca.

Smatramo da je rad još jedan prilog mišljenju da se skabijes javlja ciklički i da upravo slijedi razdoblje sporadičnih slučajeva, a za nekoliko godina i postupan porast u obliku nove epidemije.

LITERATURA

- Lalević-Vasić B, Ristić R. Neke istorijske beleške o skabijesu. U: Zbornik radova VII. kongresa dermatovenerologa Jugoslavije. Opatija-Rijeka. 1972:303-6.
- Korting GW. Some aspects of genesis and development of German dermatology. *Brit J Dermatol* 1976;13:327-38.
- Orkin M, Maibach HI. Scabies. U: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, ur. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw-Hill, 1984:517-24.
- Kastelic M, Kmet - Vižintin P. Kretanje skabijesa po opažanju dermatološke klinike u Zagrebu. *Acta Derm Iug* 1981;8:89-95.
- Orhel I. Dermatozoonoze. U: Kogoj F i sur. Bolesti kože, I dio. Zagreb: JAZU, 1970:1-22.
- Rook A. Skin diseases caused by arthropodes and other venomous or noxious animals: Scabies. U: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, ur. Textbook of Dermatology. 4th ed. Oxford: Blackwell 1986:1066.
- Christopherson J. Epidemiology of scabies in Denmark, 1900 to 1975. U: Dobson RL, ur. The Year Book of Dermatology 1979. Chicago: Year Book 1979:282-3.
- Kastelic M. Prilog epidemiološki skabijesa. U: Zbornik radova VII. kongresa dermatovenerologa Jugoslavije. Opatija-Rijeka. 1972;269:75.
- Konstantinov D, Ristov R, Stanoeva Lj. Epidemiologija skabijesa na području Skopja. U: Zbornik radova VII. kongresa dermatovenerologa Jugoslavije. Opatija-Rijeka. 1972:293-301.
- Orkin M, Maibach H. This Scabies Pandemic. *Engl J Med* 1978:493-6.
- Anonimno. Whither Scabies (Leading Article). *Brit Med J* 1976;1:357.
- Zar E. Scabies in Italy. U: Zbornik radova VII. kongresa dermatovenerologa Jugoslavije. Opatija-Rijeka, 1972:121-4.
- Johnson RA. Cutaneous diseases of the male genitalia. U: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, ur. Dermatology in general medicine, 3rd Ed. New York : McGraw - Hill 1987:1265-81.
- Konstantinov D. Skabijes u dojenčadi. *Saopćenja (Pliva)* 1979;25:177-83.
- Van Neste D, Samon J. Circulating Antigen - Antibody Complexes in Scabies. U: Dobson RL, ur. The Year Book of Dermatology 1979. Chicago: Year Book 1979:127-8.
- Brnobić A, Žmegač Z. Alergološka istraživanja kod oboljelih od skabijesa. U: Zbornik radova VII. kongresa dermatovenerologa Jugoslavije. Opatija-Rijeka, 1972:239-43.
- Konstantinov D, Stanoeva Lj. Racionalna terapija i profilaksa skabijesa. *Saopćenja (Pliva)* 1976;19:3-13.

PRIMJENA 5HT₃ BLOKATORA - ONDANSETRONA U POSILIJEOPERACIJSKE MUČNINE I POVRAĆANJU USE OF 5HT₃ ANTAGONIST - ONDANSETRON IN POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

Antun Bačić, Željko Mimica

Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, KB Split

SAŽETAK

Proučavana je pojava mučnine i povraćanja u 4 skupine bolesnika ASA I i II stanja nakon kolecistektomije. U prvoj skupini, u kojoj je bio 21 bolesnik, a anestezirani su halotanom, 38,5% imalo je mučninu i povraćanje nakon operacijskoga zahvata. Skupina koja je anestezirana fentanilom imala je mučninu i povraćanje u 55,5% slučajeva. U trećoj skupini, u kojoj je bilo 67 bolesnika, a anestezirana je fentanilom, povraćalo je 39 bolesnika (58%). 18 bolesnika dobilo je placebo i iza toga ih je dalje povraćalo 14 (77%). 21 bolesnik dobio je 4 mg ondansetrona i prestalo ih je povraćati 16 (76%). Četvrta skupina od 19 bolesnika koji su već imali neugodna iskustva s mučninom i povraćanjem nakon operacijskoga zahvata ili pate od kinetoze 11 ih je prije uvoda u anesteziju dobilo 8 mg ondansetrona, a 8 placebo. 7 bolesnika (66%) koji su primili ondansetron nije imalo mučninu i povraćanje, a 4 (34%) imali su mučninu i povraćanje. Svih 8 bolesnika koji su primili placebo imali su mučninu i povraćanje nakon operacije.

Ključne riječi: poslijeoperacijsko povraćanje, poslijeoperacijska mučnina, 5HT₃ antagonist - ondansetron.

SUMMARY

The incidence of nausea and vomiting was studied in four groups of ASA I and ASA II state patients after cholecystectomy. Postoperative nausea and vomiting was recorded in 38,5% patients in the first group of 21 patients given halotane anesthesia. In the group on fentanyl anesthesia 55,5% had nausea and vomiting. The third group of 67 patients was given fentanyl anesthesia after which 58% (39) patients showed nausea and vomiting. Eighteen patients were given placebo and 14 kept on vomiting (77%). Of 21 patients given 4 mg of ondansetron 16 (76%) stopped vomiting. In the fourth group of 19 patients with earlier unpleasant experience of postoperative nausea and vomiting or suffering from kinetosis, 11 were given preoperatively 8 mg ondansetron and eight placebo. Seven patients (66%) given ondansetron did not have postoperative nausea and vomiting and 4 (34%) did. All eight patients given placebo showed postoperative nausea and vomiting.

Key words: postoperative vomiting, postoperative nausea, 5HT₃ antagonist - ondansetron.

UVOD

Bol, mučnina i povraćanje u mnogih su bolesnika česte poslijeoperacijske komplikacije. Problem boli relativno je dobro riješen. Postoje mnoge studije o prirodi boli, a i sintetizirani su mnogi analgetici koji uspješno rješavaju bol. Ne manju neugodnost od boli za bolesnika nakon operacijskoga zahvata jest mučnina i povraćanje.

Mučnina i povraćanje mogu dovesti do mnogih komplikacija, kao što su laceracije ezofagusa s krvarenjem, ruptura ezofagusa, hernijacija želuca, zamor mišića, bolovi u mišićima, ruptura potkožnih malih krvnih žila u gornjem dijelu tijela, subkonjunktivalno i intraokularno krvarenje, dehiscijencija rane itd. U polusvjesnome stanju nakon anestezije može doći do aspiracije u pluća povraćenoga sadržaja. Često i obilno povraćanje dovodi i do metaboličkih poremećaja koji se

očituju dehidracijom, alkalozom i gubitkom apetita. Osim spomenutih poremećaja povraćanje može izazvati i psihičke poremećaje, kao što su odbojan stav prema anesteziji i eventualnom budućem kirurškom zahvatu¹.

U sprečavanju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja koriste se različiti lijekovi kao što su antihistaminici, butirofenoni, antagonisti dopamina, antikolinergici, te simpatikomimetici.^{2,3,4} Ovi antiemetici zasigurno imaju antiemetsku djelotvornost, ali i niz neželjenih nuspojava, koje umanjuju njihovu vrijednost.^{5,6} Osim toga, njihova antiemetska djelotvornost nije potpuna.

Otkrićem jednog selektivnog 5HT₃ receptor antagonista i njegova uspješna primjena u suzbijanju mučnine i povraćanja tijekom kemoterapije počela je i njegova primjena u poslijeoperacijskoj mučnini i povraćanju.^{7,8}

U našem radu htjeli smo odrediti djelotvornost 5HT₃ antagonista ondansetrona u sprečavanju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja.

ISPITANICI I METODE

Pratili smo pojavu mučnine i povraćanja tijekom 24 sata nakon operacijskoga zahvata u 4 skupine bolesnika. U prvoj skupini bio je 21 bolesnik ASA I i II stanja između 38-61 godine koji su bili kolecistektomirani, a nisu primili nikakvo sredstvo protiv mučnine i povraćanja. Opća endotrahealna anestezija izvedena je u uvodu tiopentalom, te halotanom i dušičnim oksidulom. Neuromuskulna blokada izvedena je leptosukcinom i pankuronijem, a reverzija neuromuskulnog bloka prostigminom. Mučninu i povraćanje u bolesnika pratili smo pomoću numeričke ljestvice tijekom 24 sata, koju smo prije operacijskoga zahvata prikazali i objasnili bolesnicima. Ako bolesnik nema mučninu ili povraćanje, to smo označili s 0, a s 10 smo označili veoma jaku i konstantnu mučninu i povraćanje.

Druga skupina od 23 kolecistektomirana bolesnika, ASA I i II stanja od 43 do 64 godine anestezirani su tiopentalom, fentanilom i dušičnim oksidulom. Neuromuskulni blok izveden je leptosukcinom i pankuronijem, a reverzija bloka prostigminom. Mučnina i povraćanje su procjenjivani istom numeričkom ljestvicom kao i u prethodnoj skupini tijekom 24 sata.

U trećoj skupini bolesnika bilo je 67 kolecistektomiranih bolesnika, ASA I i II stanja od 45 do 60 godina. Svi su bolesnici anestezirani kao bolesnici II skupine. Ako bi došlo do mučnine i povraćanja nakon operacije, bolesnici bi dobivali ondansetron ("Zofran" - Glaxo) 4 mg i.v. ili placebo. U tih bolesnika pratili smo, nakon davanja ondansetrona, razvoj mučnine i povraćanja, te kretanje krvnoga tlaka, pulsa i saturacije kisikom tijekom 24 sata.

Četvrta skupina bolesnika koji su također kolecistektomirani bili su anestezirani metodom kao II. i III. skupina. Nakon prethodnih operacija imali su mučninu i povraćanje ili su imali veoma izraženu bolest putovanja. Ovih je bolesnika bilo 19 ASA I. i II. stanja, u dobi između 24 i 51 godine. 11 bolesnika je prije uvida u anesteziju dobilo 8 mg ondansetrona, a 8 bolesnika placebo. Mučninu i povraćanje pratili smo pomoću numeričke ljestvice od 0-10 u tijeku 24 sata. I kod ovih bolesnika pratili smo arterijski tlak 20, 40 i 60 minuta nakon primjene ondansetrona, te saturaciju krvi kisikom.

REZULTATI

Podaci o bolesnicima prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Demografski podaci o bolesnicima
Table 1. Demographic data on patients

	I skupina I group (N21)	II skupina II group (N23)	III skupina III group (N67)	IV skupina IV group (N19)
Muški Male	6	4	19	1
Ženski Female	15	19	48	18
Starost Age	47.4±13	52±12	53±8	43±6
Težina Weight	69.9±12	67±9	64±11	65.1±9
Trajanje anestezije u minutama Duration of anesthesia in minutes	59±11	61±7	58±7	42±9

U prvoj skupini u kojoj je anesteziran 21 bolesnik halotanom, 6 bolesnika (24%) imalo je mučninu, a povraćala su 2 (14,5%) bolesnika.

Druga skupina koja je brojila 23 bolesnika anestezirana je fentanilom. Mučninu je imalo 9 (34,8%), a povraćalo je 5 (21,7%) bolesnika - tablice 2 i 3.

Tablica 2. Prikaz pojave mučnine i povraćanja u I skupini bolesnika
Table 2. Incidence of nausea and vomiting in group I

	Bez mučnine i povraćanja Without nausea and vomiting	Povraćanje Vomiting	Mučnina Nausea	Ukupno Total
Muški Male	5	0	1	6
Ženski Female	8	2	5	15
Postotak Percent	60.5%	14.5%	24%	100%

Tablica 3. Prikaz pojave mučnine i povraćanja u II skupini bolesnika
Table 3. Incidence of nausea and vomiting in group II

	Bez mučnine i povraćanja Without nausea and vomiting	Povraćanje Vomiting	Mučnina Nausea	Ukupno Total
Muški Male	3	0	1	4
Ženski Female	6	5	8	19
Postotak Percent	43.5%	21.7%	34.8%	100%

Uspoređujući ove dvije skupine vidi se da je u halotanskoj skupini manji broj bolesnika s mučninom i povraćanjem.

U trećoj skupini od 67 bolesnika 39 (58%) bolesnika imalo je mučninu i povraćanje. 18 bolesnika koji su imali mučninu i povraćanje dobilo je placebo. Prestanak mučnine i povraćanja u roku od 20 do 45 minuta nakon primjene placeba dogodio se u 4 (23%) bolesnika, a mučnina i povraćanje perzistirali su u 14 (77%) bolesnika. 21 bolesnik s mučninom i povraćanjem primio je 4 mg ondansetrona. Prestanak mučnine i povraćanja u roku od 10 do 40 minuta dogodio se u 16 (76%) bolesnika, a u 5 (24%) bolesnika povraćanje je nastavljeno.

U četvrtoj skupini bilo je 19 bolesnika. 11 bolesnika prije uvoda u anesteziju primilo je 8 mg ondansetrona, a 8 bolesnika primilo je placebo. Od 11 bolesnika koji su primili prijeoperacijski ondansetron 7 (66%) bolesnika nije imalo mučninu i povraćanje, 4 (34%) je imalo mučninu, a 2 su i povraćala. Kod 8 bolesnika koji nisu primili ondansetron svi su imali mučninu i povraćanje.

Nakon primjene ondansetrona sistolički je tlak padao za 9-15%, dijastolički za 8-11%, a puls je rastao 4-8% od početne vrijednosti. Također je i saturacija kisikom padala od 2-5% - tablica 4.

Tablica 4. Kretanje sistoličkog, dijastoličkog tlaka, pulsa i saturacije kisikom nakon primjene ondansetrona**Table 4.** Variations of systolic and diastolic blood pressure, pulse and oxygen saturation after ondansetron administration

Sistolički tlak Systolic blood pressure	Dijastolički tlak Diastolic blood pressure	Puls Pulse	Saturacija kisikom Oxygen saturation
Pad Decrease	Pad Decrease	Porast Increase	Pad Decrease
9-15%	8-11%	4-8%	2-5%

RASPRAVA

Mnogi čimbenici mogu izazvati poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje. Prijeoperacijsko uzimanje hrane može dovesti do mučnine i povraćanja. Hrana u želucu stimulira abdominalnu vagalnu aktivaciju, koja s centralnim efektom anestetika može imati emetski poticaj. Psihološki stres također ponekad izaziva povraćanje jer preplašeni bolesnik često guta veliku količinu zraka, koja prije operacije stvara distenziju gornjega dijela probavnoga trakta, a ovo izaziva mučninu i povraćanje.⁹ Sama bolest zbog koje se izvodi operacijski zahvat kao npr. povećani intrakranijski tlak može izazvati povraćanje. Sredstva upotrijebljena u premedikaciji (opioidi) također mogu izazvati povraćanje. Akt intubacije stimulira mehanoreceptivne aferentne niti glosofaringeusa koje idu do moždanog debla i izazivaju povraćanje. Sami anestetici primijenjeni u anesteziji često djeluju na centar za povraćanje u mozgu.¹⁰ Fizikalni efekti anestetika kao što su distenzija crijeva koja nastaje izlučivanjem dušičnog oksidula u crijevu za vrijeme anestezije može izazvati povraćanje. Osim toga, dušični oksidul izlučuje se i u srednjem uhu i time povećava tlak u njemu, što opet može izazvati mučninu i povraćanje podraživanjem vestibularnog aparata.¹¹ Neki anestetici djelovanjem na kardiovaskulni sustav izazivaju hipotenziju koja često uzrokuje mučninu i povraćanje. Operacijski zahvati u grlu, srednjem uhu ili operacije strabizma dovode do pojave mučnine i povraćanja.^{12,13} Sam prostigmin koji se upotrebljava za reverziju neuromuskulnog bloka često izaziva mučninu i povraćanje. Osim toga, opioidi, zatim prolongirano poslijeoperacijsko mirovanje crijeva te bol često izazivaju poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje.⁹ Veliki utjecaj u pojavi povraćanja nakon operacije ima i spol. Utvrđeno je da žene povraćaju nakon operacije 3 puta više od muškaraca, što smo primijetili i u našem radu. Na povraćanje kod žena djeluje promjena u koncentraciji ženskih spolnih hormona u vrijeme menstrualnog ciklusa.¹⁶ Incidencija je veća u vrijeme lutealne faze nego folikularne. U prvih 8 dana menstrualnog ciklusa najčešća je pojava mučnine i poslijeoperacijskoga povraćanja, dok je 18., 19. i 20. dana menstrualnoga ciklusa mučnina i poslijeoperacijsko povraćanje znatno rjeđe.¹⁷ Da spolni hormoni sudjeluju u većoj pojavi mučnine i povraćanja nakon operacije dokaz je što djevojčice ispod 11 godina i starije žene imaju manju pojavu mučnine i povraćanja nakon operacije.¹⁸

U naše dvije skupine gdje bolesnici koji nisu primali sredstva protiv mučnine i povraćanja ustanovili smo da su u halotanskoj skupini bolesnici imali manju pojavu mučnine i povraćanja nego bolesnici u drugoj skupini koja je anestezirana fentanilom. Poznata je činjenica da bolesnici nakon operacije imaju manju pojavu povraćanja

ako su duže sedirani, jer sama sedacija suprimira emetske reflekse. Postoji vjerojatnost da manju pojavu mučnine i povraćanja u halotanskoj skupini podržava sedacija koja nastaje zato što nekoliko sati nakon anestezije u organizmu postoje subanestetičke doze halotana, koje imaju antiemetski efekt.¹⁹ Povraćanje u drugoj skupini bilo je veće nego u prvoj skupini.

U trećoj skupini povraćalo je 39 bolesnika. 18 bolesnika dobilo je placebo, a 21 bolesnik 4 mg ondansetrona. 14 bolesnika (77%) koji su dobili placebo i dalje su imali mučninu i povraćanje, a 4 (23%) bolesnika nije imalo mučninu i povraćanje. U 16 bolesnika koji su primili kod povraćanja i mučnine ondansetron nestalo je mučnine i povraćanja, a u 5 bolesnika povraćanje i mučnina su nastavljeni.

U četvrtoj skupini 11 bolesnika koji su već imali iskustvo s mučninom i povraćanjem nakon operacijskoga zahvata ili su imali jako izraženu bolest putovanja primili su prijeoperacijski neposredno prije uvida u anesteziju

8 mg ondansetrona. 7 bolesnika (66%) nije imalo mučninu i povraćanje, a od ostala 4 bolesnika 3 su imala mučninu i povraćanje, a 1 je imao mučninu bez povraćanja. 8 bolesnika koji nisu primili ondansetron svi su imali mučninu i povraćanje.

Kontrolirajući u ovih bolesnika krvni tlak, puls i saturaciju kisikom, primijetili smo da nakon ondansetrona dolazi do blagog pada sistoličkog (9-15%) i dijastoličkog tlaka (8-11%). Puls raste za 4-8%, a saturacija kisikom pada za 2-5%. Neki su autori ustanovili blagi porast arterijskog tlaka i smanjenje frekvencije pulsa nakon davanja ondansetrona.²⁰

Nuspojave koje nastaju nakon primjene ondansetrona kao što su glavobolja, vrtoglavica ili pospanost mi nismo primijetili.⁸ Davanje ondansetrona prije uvida u anesteziju ima jak antiemetski efekt i djelotvorniji je od drugih lijekova, koji se primjenjuju radi sprječavanja poslijeoperacijske mučnine i povraćanja.^{21,22}

LITERATURA

1. Andrews PLR. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(Suppl 1):2-19.
2. Cohen SE, Woods WA, Wyner J. Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. *Anesthesiology* 1984;60:67.
3. Brodman LM, Ceruzzi W, Patane PS i sur. Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1990;77:245.
4. Garbin GS, Bogetz MS. Efficacy of ephedrine and hydroxyzine in preventing post-operative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1992;77:A3.
5. Caldwell C, Rains G, McKitterick K. An unusual reaction to preoperative metoclopramide. *Anesthesiology* 1987;67:854.
6. Betman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reaction with metoclopramide. *Brit Med J* 1985;291:931.
7. Scuderi P, Wetschler B, Sung Y-F i sur. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993;78:15-20.
8. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T i sur. Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993;78:21.
9. Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis I: etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:178.
10. Diaz PM, Ngai SH, Costa E. The effects of cyclopropane, halothane and diethyl ether on cerebral metabolism of serotonin in rat. *Anesthesiology* 1968;29:959-63.
11. Davis J, Moore JRM, Sahiri SK. Nitrous oxide and the middle ear. *Anaesthesia* 1979;34:147-51.
12. Berg AA, Lombourne A, Clayburn PA. The oculo-emetic reflex, a rationalisation of postophtalmic anaesthesia vomiting. *Anaesthesia* 1989;44:110.
13. Walt JH, Jacob R, Murrell D, Bentley M. The perioperative effect of oral premedication in children. *Anaesth Intens Care* 1990;18:5-10.
14. King MJ, Milazakiewicz R, Carbi F i sur. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *B J Anaesth* 1988;61:403.
15. Zelcer J, Wells DG. Anaesthetic - related recovery room complications. *Anaesth Intens Care* 1987;15:168.
16. Beattie WS, Lindblad DN, Forrest JB. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. *Can J Anesth* 1991;38:298-302.
17. Lindbald T, Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Increased incidence of postoperative nausea and vomiting in menstruating women. *Can J Anaesth* 1989;36 S:78.
18. Rowley MP, Brown TCK. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intens Care* 1982;10:309.
19. Zuinin GS, Roth SH, Lucier GE. The inhibitory effects of halothane on the emetic response in the ferret. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:374.
20. Russell D, Kenny GNC. 5-HT₃ antagonist in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(Suppl):63.
21. Geiger C, Kick O, Boher H i sur. Comparison of ondansetron, metoclopramide and droperidol for the prophylaxis of emetic symptoms after gynaecological laparoscopic procedures. *Br J Anaesth* 1993;70(Suppl 1):7.
22. Alon E, Lezlinger P, Pasch T. ondansetron 4 mg vs. droperidol 1.25 mg in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after alfentanil supplementend inhalation anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;70(Suppl 1):6.

UNUSUAL COLOBOMA OF THE OPTIC NERVE HEAD NETIPIČNI KOLOBOM GLAVE OČNOG ŽIVCA

Milan Ivanišević
Odjel za očne bolesti, KB Split

SUMMARY

A 61-year-old male patient with bilateral, isolated and deeply excavated colobomas of the optic nerve head covered with transparent membrane with the hole and associated serous retinal detachment on the left eye is described. There were no other associated ocular or systematic features. The optic nerve coloboma of the left eye is unusual because it has characteristics and similarities with optic disc pit and morning glory syndrome which supports the unique hypothesis that these three developmental anomalies of the optic nerve are probably an expression of a single pathologic process. A case of a man of adult age with bilateral, isolated and extremely deep colobomas of the optic nerve head covered on the left eye with transparent membrane with the hole and associated with serous retinal detachment is described.

Key words: coloboma, optic nerve.

SAŽETAK

U radu je prikazan bolesnik u dobi od 61 godinu s jako dubokim, obostranim i izoliranim kolobomima glave očnog živca prekrivenim prozirnom membranom s rupom i s pridruženom ablacijom mrežnice na lijevom oku. Nisu bile prisutne druge očne ili sistemne bolesti. Kolobom očnoga živca lijevog oka netipičan je jer ima karakteristike i sličnosti s jamicom papile i morning glory sindromom što potvrđuje unitarnu hipotezu da su ove tri razvojne anomalije očnoga živca vjerojatno izraz jedinstvenog patološkog procesa.

Ključne riječi: kolobom, očni živac.

INTRODUCTION

The term coloboma, derived from Greek, means curtailed or mutilated.

Colobomas isolated to the optic disc are an extremely rare condition.¹ They are the result of faulty closure of the embryonic fissure during early development of the eye². Ophthalmoscopic appearance of the optic disc typically shows enlarged and excentric excavated disc glistening white in colour often with peripapillary pigmentary changes and with retinal vessels which emanated from the disc in an anomalous pattern.³

CASE REPORT

A 61-year-old male patient was examined for the reduction in visual acuity on the left eye.

The anterior segment of both eyes appeared normal, and optical media were transparent.

Fundus examination revealed bilateral and isolated optic nerve colobomas, more prominent on the left eye (figure 1). The disc of the left eye showed a central crater-like cavity of 12 dptr (4 mm), depth proved by ultrasonography and computed tomographic scan (figure 2).

The surface of the coloboma was covered by a transparent membrane. A small hole was present in the 4 o'clock meridian near the margin of the disc. One small vessel could be seen within the membrane below the hole (figure 1, small rectangle). The central retinal vessels were displaced to the nasal side. The rare retinal blood vessels looped over the edge of the disc in a radial fashion. The origin and early branching of the arteries were obscured by the thin membrane over the cone. There was found

faint juxtapapillary chorioretinal atrophy. In the lower part of the fundus. Serous retinal detachment was found in the lower part of the fundus. Visual acuity of the left eye was reduced to finger counting.

The right fundus showed similar, but less severe clinical picture without retinal detachment. Visual acuity of the right eye was: 0.6.

Intraocular pressure was 2.3 kPa in both eyes. X-ray films of the skull, sella turcica, optic canals and orbits were radiologically normal. Orbital ultrasonography revealed bilateral axial optic nerve retrodisplacement 3 mm right, and 4 mm left with horizontal diameter of the entrance of excavation 2 mm.

Computed tomographic (CT) scan showed mild atrophic changes of brain cortex and enlarged and colobomatous optic nerves in the anterior parts. Both optic nerves were slightly dilated, tortuous and with irregular margins (figure 2). There were no associated ocular or systemic features. The family history of eye diseases was negative.

Figure 1. Left optic nerve coloboma covered by a transparent membrane with the hole (small rectangle).

Slika 1. Kolobom lijevog očnog živca prekriven prozirnom membranom s rupom (mali kvadrat).

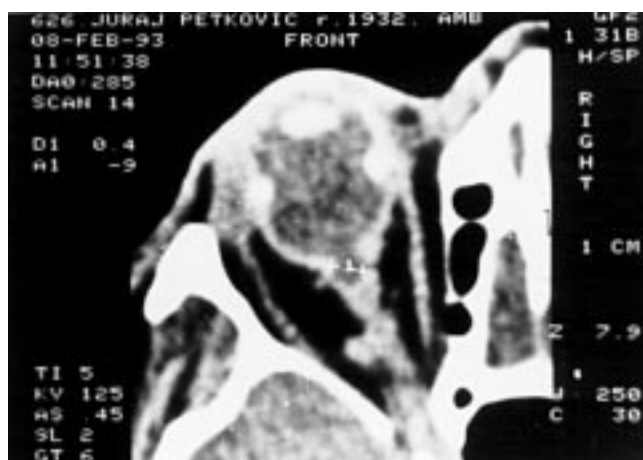
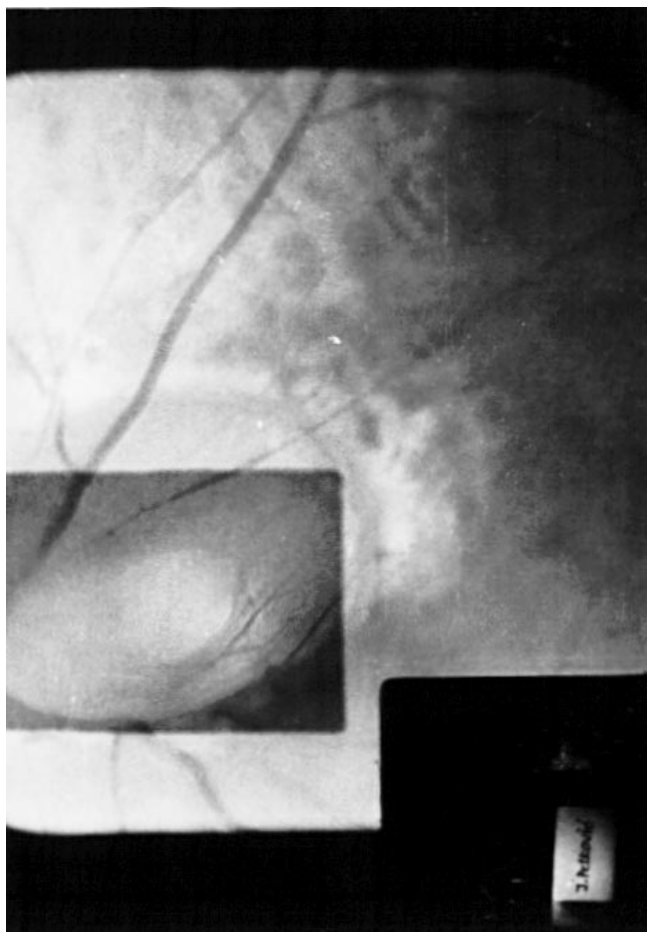


Figure 2. Computed tomographic (CT) scan of the left orbit shows deep central crater-like cavity in the anterior part of the optic nerve (between two crosses). Optic nerve is slightly dilated, tortuous and with irregular margins. In the equator region of the left eye the sclerage after retinal detachment surgery is seen.

Slika 2. Kompjutorizirano tomografska pretraga lijeve orbite pokazuje duboko, centralno, kraterasto udubljenje u prednjem dijelu očnog živca (između dva križića). Očni živac je lagano dilatiran, tortuotičan i s nepravilnim rubovima. U području ekvatora lijevog oka vidljiv je serklaž nakon operacije ablacije mrežnice.

DISCUSSION

The described case is interesting, first, because it shows bilateral colobomas, isolated only at optic disc, rarely recorded in the literature.¹

Secondly, on the left eye the coloboma has elements of the optic pit, also rarely recorded and suggesting the correlation between the optic pit and the coloboma.⁴ Many authors consider the optic pit to be only the abortive form of coloboma.^{2,5}

Transparent membrane covering the excavation is also characteristic. Because of the deep and centrally located disc excavation, radially arranged retinal blood vessels, the clinical picture reminds of the morning glory syndrome.⁶

However, that possibility is excluded, since the morning glory syndrome described for the first time by Kindler⁷ in 1970, is almost always unilateral and very poor sight is found in childhood, very often with consecutive strabismus. However, Kindler described a case of the morning glory syndrome on one eye and colobomatous optic nerve head on the fellow eye. In the morning glory syndrome peripapillary pigment disturbance is strongly expressed and the surrounding tissue is more elevated than in coloboma. The morning glory syndrome is a very rare developmental anomaly. It occurs mainly in the right eye, and more frequently in females than in males (in the ratio 2:1).

Serous retinal detachment appeared in the left eye of the described case at the beginning of 7th decade and considerably damaged the patient's sight. Serous, non-rheumatogenous retinal detachment occurs quite commonly in 30 per cent of cases, as well as in the optic pit and morning glory syndrome, but earlier.^{3,8,9} The current surgical method includes vitrectomy with intraocular gas or silicone oil tamponade, which was used also in this case.

Although coloboma, optic pit and morning glory syndrome are sometimes associated with other eye and systemic diseases like hyaloid artery remnants,¹⁰ lens,¹¹ iris and retinoblastoma,¹² basal encephalocele¹³, arachnoidal brain cyst¹⁴ etc., they have not been noticed in the described case.

The given case has the elements of all three congenital anomalies of the optic nerve head. Coloboma, pit, morning glory syndrome which are considered by some authors^{2,4,11,15} to be in correlations as three different clinical forms of the same disease, and having the same course and representing the expression of the same pathogenic stimulus. Sometimes optic nerve coloboma and morning glory syndrome are very difficult to distinguish. That's why the expression "colobomatous defects of the optic nerve entrance" is more often used for such conditions.

REFERENCES

1. Duke-Elder S. Colobomata at the optic nerve entrance. In: Duke-Elder S, ed. System of Ophthalmology. Vol. 3., St. Louis: CV Mosby, 1963:472-81.
2. Scheie HG, Albert DM. Textbook of Ophthalmology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1977:301.
3. Kritzinger EE, Beaumont HM. A colour atlas of optic disc abnormalities. Ipswich: Wolfe Medical Publication, 1987:21-33.
4. Brown GC, Congenital fundus abnormalities. In: Tasman W, ed. Duane's Clinical Ophthalmology. Philadelphia: JB Lippincott, 1988:3-9.
5. American Academy of Ophthalmology. Pediatric ophthalmology and strabismus. Basic and Clinical Science Course. San Francisco: AAOBCSC, 1987:116.
6. Manschot WA. Morning glory syndrome: a histopathological study. Br J Ophthalmol 1990;74:56-8.
7. Kindler P. Morning glory syndrome: unusual congenital optic nerve anomaly. Am J Ophthalmol 1970;69:376-84.
8. Brown GC, Shields JA, Goldberg RE. Congenital pits of the optic nerve head II: clinical studies in humans. Ophthalmology 1980;87:51-65.
9. Dempster AG, Lee WR, Forrester JV, McCreath GTM. The morning glory syndrome - a mesodermal defect? Ophthalmologica 1983;187:222-30.
10. Pau H. Handmannsche Sehnervenomalie und Morning Glory Syndrom ("Windendenbluten - Syndrom"). Klin Monatsbl Augenheilkd 1980;176:745-51.
11. Cennamo G, Ligouri G, Pezone A, Iacccarino G. Morning glory syndrome associated with marked persistent hyperplastic primary vitreous and lens colobomas. Br J Ophthalmol 1989;73:684-6.
12. Pagon RA. Ocular colobomas. Surv. Ophthalmol 1981;25:223-6.
13. Van Nouhuys JM, Bruyn GW. Nasopharyngeal transsphenoidal encephalocele, crater-like hole in the optic disc and agenesis of the corpus callosum. Pneumoencephalographic visualisation in a case. Psychiatr Neurol Neurochir 1964;67:243-58.
14. Rosenberg LF, Burde RM. Progressive visual loss caused by an arachnoidal brain cyst in a patient with optic nerve coloboma. Am J Ophthalmol 1988:322-5.
15. Traboulsi EI, O'Neill J. The spectrum in the morphology of the so-called morning glory disc anomaly. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1988;25:93-8.

Pregledni članak
Review paper

DOPRINOS EHOKARDIOGRAFIJE KARDIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI: PRIROĐENE MANE SRCA (I. DIO)

A CONTRIBUTION OF ECHOCARDIOGRAPHY TO CARDIOLOGICAL DIAGNOSTICS: CONGENITAL HEART DISEASE (PART I)

Drago Rakić, Stojan Polić, Ivo Božić, Zvonko Rumboldt, Dinko Mirić, Jugoslav Bagatin

Klinika za unutarnje bolesti, KB Split

SAŽETAK

Tijekom petnaestogodišnjeg postojanja (1981.-1995.) ehokardiografskog laboratorija na Odjelu za kardiologiju Klinike za unutarnje bolesti ehokardiografski je pregledano više od dvadeset i pet tisuća odraslih osoba. Na temelju tako stečenoga iskustva prikazom tipičnih ehokardiografskih nalaza, u jednodimenzijnoj, dvodimenzijnoj i doplerehokardiografskoj tehnici, u radu se prikazuje značenje ehokardiografije u dijagnostici prirođenih (I dio) i stečenih (II dio) srčanih bolesti, poglavito u manjim ustanovama. Ističe se komplementarnost različitih ehokardiografskih prikaza, koji se zapravo nadopunjuju iako svaki prikaz ima "svoje srčane mane" gdje pruža više od ostalih. Komentira se mjesto transezofagusne ehokardiografije i obojene doplerehokardiografije u dijagnostici prirođenih srčanih grješaka.

Ključne riječi: ehokardiografija, prirođene bolesti srca.

SUMMARY

During a fifteen-year activity of Echocardiographic laboratory of Division of Cardiology, Department of Internal Medicine Clinical Hospital Split, more than 25 000 adults patients have been echocardiographically examined. Significance of echocardiography in diagnostics of congenital and acquired heart diseases is shown in the part I and part II respectively through presentation of typical echocardiographic findings by one-dimensional, two-dimensional and Doppler techniques. The interrelationship of different echocardiographic imaging is emphasized, since irrespective of the fact that each shows its own "heart diseases", and more than others, it may also be complementary to the others. The role of transoesophageal and color-Doppler echocardiography in diagnostics of congenital and acquired heart diseases is discussed.

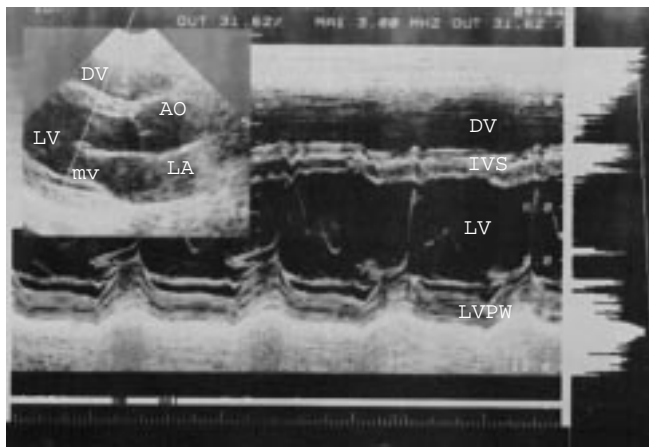
Key words: echocardiography, congenital heart disease.

Prošlo je više od petnaest godina od početka ehokardiografske dijagnostike u našoj ustanovi. Omogućivši do tada inače neslućene prikaze građe i funkcije srca, metoda je značajno unaprijedila kardiološku dijagnostiku u ovoj sredini. Kroz navedeno vrijeme učinjeno je više od dvadeset i pet tisuća ehokardiografskih pregleda odraslih i oko deset tisuća ehokardiografskih pregleda djece. Pregledi su vršeni na ehokardiografskom aparatu Mark "ATL" V koji je nabavljen krajem 1980. godine i aparatu Ultramark 8 "ATL" (od kraja 1989. godine), kojim je omogućen doplerehokardiografski pregled. Najveće zasluge za nabavu prve ultrazvučne opreme i uvođenje ehokardiografske dijagnostike¹ (i ultrazvučne dijagnostike patologije mozga dojenčadi)² ovoj KB, pogotovo u Klinici za dječje bolesti, imao je sada pokojni doc. Nikola Lukinović.

Ehokardiografija označava skupinu petraga srca temeljenih na odbijanju dijela ultrazvučnih valova (zvuk frekvencija iznad 20 000 Hz) od srčanih struktura kroz koje prolazi, dajući pritom brojne podatke i slike o strukturi i funkciji srca.³⁻⁶ Njezina neinvazivnost, do sada nepoznat rizik za bolesnika i liječnika, mogućnost čestog ponavljanja radi praćenja tijeka bolesti ili učinka liječenja, čine je vodećom metodom u kardiološkoj dijagnostici, posebice u manjim zdravstvenim ustanovama, pa čak i u (privatnim) ordinacijama. Pouzdani rezultati pregleda, koji su često dijagnostični, nerijetko otklanjaju potrebu za invazivnim pretragama.⁵⁻⁶ Naime, ehokardiografski se može "zaviriti" u srce i prikazati dimenzije srčanih šupljina, odrediti debljinu i kinetiku stijenka srca i krvnih žila, ocijeniti morfologiju i funkciju valvulnog aparata te odrediti brzinu i smjer intrakardijalnog protoka krvi. Gotovo

bi se moglo reći da je ehokardiografija fizikalna metoda pretrage, i to posebna perkutano-intrakardijska inspekcija i auskultacija. Ponekad je pregled otežan ili onemogućen u bolesnika s emfizemom pluća, u gojaznih osoba te u onih s deformacijama prsnoga koša. Za pregled odraslih osoba najčešće se upotrebljava dijagnostička sonda (pretvarač) od 2-3 MHz, a za pregled djece ona od tri, pet ili sedam MHz.

Danas se primjenjuje nekoliko ehokardiografskih tehnika. Jednodimenzijaska (1-D) ehokardiografija daje grafički prikaz položaja i kretanja srčanih struktura nakon što kroz njih dijelom prolaze, a dijelom se odbijaju valovi uskog ultrazvučnog snopa. Dvodimenzijaska (2-D) ehokardiografija stvara na video ekranu "živu" tomografsku sliku srčanih struktura u apsolutnim i relativnim veličinama.³⁻⁶ Moderna ehokardiografska oprema omogućava istodobno 1-D i 2-D ehokardiografski prikaz (slika 1).



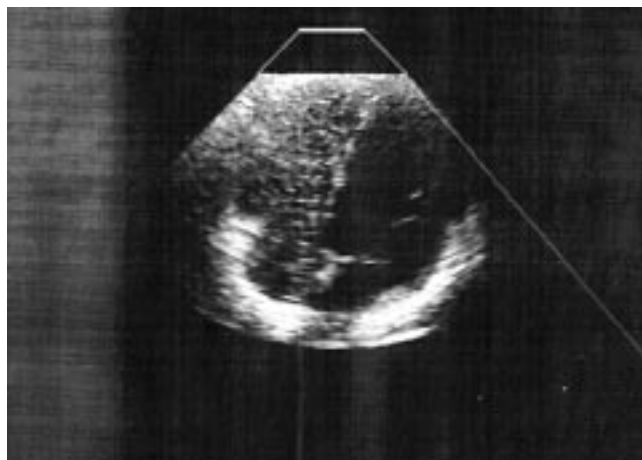
Slika 1. Normalni dvodimenzijaski (lijevi gornji kvadrant slike) i jednodimenzijaski (veća slika) ehokardiogram u dugoj parasternalnoj osi.

Figure 1. Normal two-dimensional echocardiogram (left upper quadrant of the figure) and M-mode echocardiogram (bigger picture) in long parasternal axis.

Oznake: DV=desna klijetka; LV=lijeva klijetka; LA=lijevi atrij; Ao=aorta; mv=mitralna valvula; IVS=interventrikulski septum; LVPW=stražnja stijenka lijeve klijetke.

Legend: DV=right ventricle; LV=left ventricle; LA=left atrium; Ao= aorta; mv=mitral valve; IVS=interventricular septum; LVPW=left ventricular posterior wall.

Kontrastna ehokardiografija temelji se na činjenici da se ultrazvučni snop reflektira ne samo od srčanih struktura nego i od "kontrasta" (fiziološka otopina, 5 % glukoza, otopina hidrolizata gelatine, injicirana vlastita krv) u srčanim šupljinama nakon intravenske primjene.^{3,7} Tako, inače nevidljiva krv postaje vidljiva (slika 2).



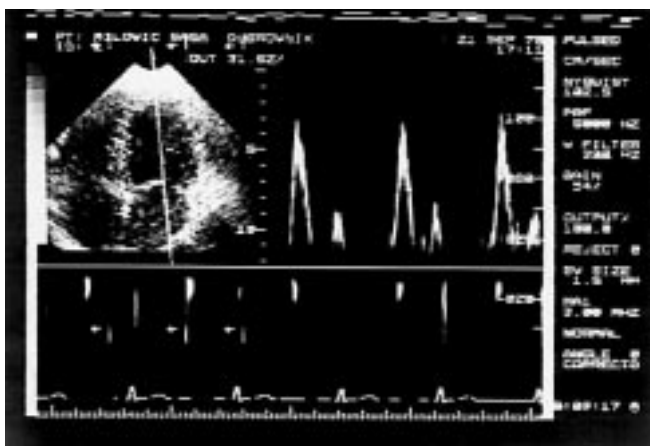
Slika 2. Dvodimenzijaski kontrastni ehokardiogram u zdrave osobe. Nakon periferne venske injekcije "kontrast" se vidi u desnom atriju i desnoj klijetki.

Figure 2. Normal two-dimensional contrast echocardiographic image. "Contrast" (injected in a peripheral vein) can be in the right ventricle and right atrium.

Ehokardiografija u opterećenju (stres ehokardiografija) omogućava dijagnostiku blagih poremećaja regionalne kontraktilnosti ishemičnog miokarda. Snimanje se vrši u opterećenju i mirovanju. U našoj ustanovi nemamo mogućnost takvog pregleda, niti mogućnost intravaskulne ehografije koja se razvija u novije vrijeme i nalazi svoje mjesto u dijagnostici oštećenja stijenki koronarnih i drugih arterija. U kombinaciji s 2-D i 1-D ehokardiografijom, primjenjuje se i doplerekardiografija koja se zasniva na principu mijenjanja frekvencije ultrazvučnog vala nakon odbijanja od cirkulirajućih čestica krvi (eritrocita prije svega). Iz stupnja takve promjene određuje se brzina i smjer krvne struje te priroda protoka (normalan: laminaran ili patološki: turbulentan).

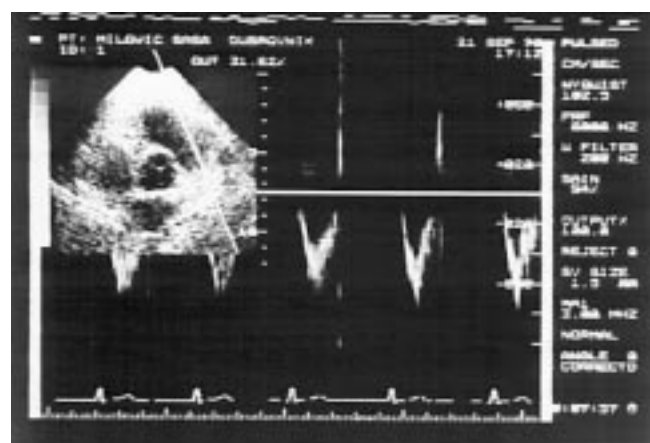
Tri su osnovne metode doplerekardiografije. Jedna je tzv. pulsni dopler: pretvarač odašilja i prima odbijene ultrazvučne valove, a volumnim uzorkovanjem se na paralelnoj "živoj" slici, bira mjesto mjerenja brzine protoka (slika 3). Ova metoda omogućava mjerenje manjih, normalnih brzina protoka (do 2m/s) Druga metoda, kontinuirana doplerekardiografija omogućava mjerenje i većih brzina protoka, ali ne osigurava točno lociranje mjesta mjerenja. Obojena doplerekardiografija zasniva se na principu pulsog doplera s više volumnih uzoraka u ravnini koju se želi ispitati, a superponirane su na anatomsku 2-D sliku. Protok prema pretvaraču dogovorno se prikazuje crvenom, a onaj u obratnom smjeru plavom bojom; turbulencija se pokazuje kao mozaik boja (crvena, plava, žućkasta, zelenkasta). Neki obojeni dopler nazivaju ehoangiografijom jer omogućava brzu dijagnostiku i semikvantifikaciju valvulnih stenoza i regurgitacija, procjenu funkcije umjetnih zalistaka te prisustnost intrakardijskih

spojeva (shuntova) a posebno multiplih poremećaja protoka. Obojena doplerehokardiografija u odnosu na konvencionalnu (pulsnu i kontinuiranu) pojednostavljuje i ubrzava pretragu srca^{3,8,11}. Naša ustanova, na žalost, za sada ne raspolaže odgovarajućom opremom za takvu pretragu.



Slika 3. Pulsni doplerehokardiogram, normalni protok na mitralnoj valvuli. Volumski uzorak postavljen je ispod mitralne valvule na istodobno snimljenom apikalnom pogledu u četiri (pet) šupljine. Krivulja dijastoličkog protoka pokazuje normalan dijastolički mitralni protok iznad osnovne crte, s dva vrha (E vrh=brzina ranog i bržeg dijastoličkog utoka, a A vrh=brzina kasnog, atrijskog utoka koji je u zdravih osoba niži).

Figure 3. Pulsed Doppler, normal mitral flow. The sample volume is placed below mitral valve guided by simultaneous four (five) chamber apical view. The spectral analysis shows the normal diastolic mitral flow above the baseline, with two peaks (E peak=earlier and faster diastolic flow and A peaks=later, atrial diastolic flow which is lower than E in healthy persons).



Slika 4. Parasternalna duga os dvodimenzijskog ehokardiograma bolesnika s diskretnom membranoznom subvalvularnom stenozom aorte.

Oznake: DSV = diskretna (subaortna) subvalvularna stenozna, ostalo kao u ranijim slikama.

Figure 4. Parasternal long axis of two-dimensional echocardiogram of a patient with discrete membranous subaortic stenosis.

Legend: DSM= discrete subaortic membrane, other like previous figures.

Pri gotovo svakom ehokardiografskom pregledu kombiniraju se i međusobno dopunjuju 1-D, 2-D i doplerehokardiografija. Postavljanjem pretvarača na različita mjesta (parasternalno, apikalno, supkostalno, suprasternalno) i njegovim naginjanjem dobiju se različiti 2-D presjeci srca; obično se pregled sastoji od oko 20 presjeka.³⁻⁶ Ehokardiografski pregled sadrži bar sedam tipičnih presjeka, i to: transtorakalna duga parasternalna os, tri kratke parasternalne osi (u razini palilarnih mišića, mitralne valvule i velikih krvnih žila) (slika 4), apikalni (slika 5) i supkostalni (slika 6) pogled u četiri šupljine i apikalni pogled u dvije šupljine srca, a često i suprasternalni prikaz (ako se želi analizirati luk aorte kao npr. u slučaju dilatacije, disekcije ili koarktacije aorte) (slika 7) te ponekad parasternalni desni ili supraklavikularni pristup (za prikaz aorte i desne klijetke).³⁻⁶



Slika 5. Dvodimenzijski ehokardiogram, apikalni pogled u četiri šupljine.

Figure 5. Two-dimensional echocardiogram, apical four-chamber view.



Slika 6. Supkostalni pogled u četiri šupljine; defekt atrijskog septuma. H=jetra, ASD=defekt atrijskog septuma, ostalo kao ranije.

Figure 6. The subxyphoidal view: atrial septal defect. H=liver, ASD=atrial septal defect, other like previous.



Slika 7. Suprasternalna duga os luka aorte.

ASC=uzlazna aorta; DES=silazna aorta; RPA=desna plućna arterija; LA=lijevi atrij; IN=arterija inominata (trunkus brahiocefalikus); LC=lijeva arterija karotis; LS=lijeva arterija supklavija.

Figure 7. Suprasternal long-axis plane of aortic arch.

ASC=ascending thoracic aorta; DES=descending thoracic aorta; RPA=right pulmonary artery; LA=left atrium; IN=innominate artery; LC=left carotid artery; LS=left subclavian artery.

Neki ehokardiografski aparati opremljeni su dodatnim nastavcima za ehokardiografiju putem jednjaka, što mi za sada nemamo. Prednost transezofagusne ehokardiografije jest u činjenici da se pregled obavlja iz neposredne blizine srca, pa je slika vrlo jasna. Osobito je korisna u dijagnostici disecirajuće aneurizme aorte, intrakardijskih masa, umjetnih i nativnih srčanih ventila, endokarditisa, subaortne stenozе i oboljenja (promjena) lijevog atrija.

PRIROĐENE BOLESTI SRCA

Jednodimenzijaska i dvodimenzijaska te doplerehokardiografija, ponekad dopunjena kontrastom, pruža dovoljno informacija potrebnih za prepoznavanje većine prirodnih mana srca. Najčešći su bolesnici djeca pa je ehokardiografski prozor u pravilu zadovoljavajući, a slika vrlo kvalitetna. U ranoj dječjoj dobi postoje bezbrojne kombinacije različitih prirodnih mana te je potrebno detaljno poznavanje morfologije i hemodinamike da bi se dobro protumačio ehokardiografski nalaz.⁹⁻¹¹ U odraslih bolesnika broj prirodnih mana znatno je manji; najčešći su atrijski ili ventrikulski defekt septuma, ductus arteriosus persistens, stenoza plućne arterije i aorte, tetralogija Fallot i koarktacija aorte. Sve prirodne mane srca možemo svrstati u tri skupine: s opstrukcijom izgonškoga trakta, s opstrukcijom uljevnoga trakta i one s intrakardijskim spojevima.⁹⁻¹¹

I. OPSTRUKCIJA IZGONSKOGA TRAKTA

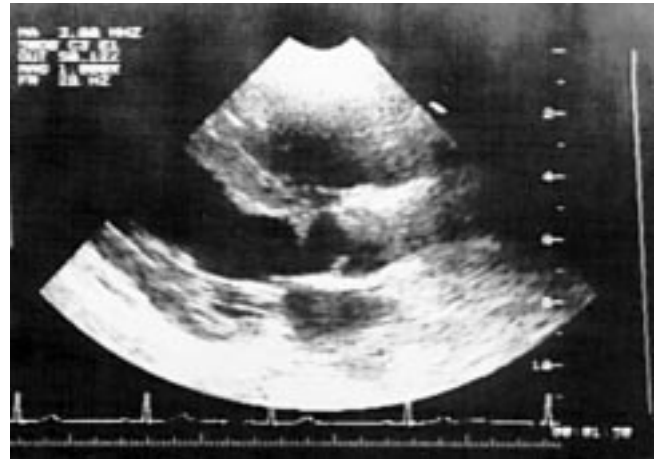
1. Stenoza aorte

Valvularna stenoza dijagnosticira se 2-D ehokardiografijom, utvrđivanjem više ili manje zadebljalog, eventualno

kalcificiranog, ponekad bivelarnog, aortnog zaliska koji se u sistoli kupolasto izbočuje u aortu s manjim ili većim otvorom na vrhu, uz postojanje hipertrofije lijeve klijetke. Jednodimenzijaska ehokardiografija tu pomaže prikazom smanjene separacije aortnih listića u sistoli, zadebljanja listića i hipertrofije lijeve klijetke. Kontrastna ehokardiografija nema većeg značenja u dijagnostici ove greške, a doplerehokardiografijom može se odrediti mjesto stenozе, kvantificirati stupanj te stenozе određivanjem maksimalne brzine protoka u sistoli (u pravilu veća od 2 m/s), odnosno utvrđivanjem gradijenta tlaka na aortnoj valvuli (po formuli gradijent = $4V^2$; gdje je V = maks. brzina). Bivelarna valvula aorte (1-2 % populacije) u djece čest je uzrok obično blage aortne stenozе, a ponekad i pridružene insuficijencije. 2-D ehokardiografskim pregledom se jasno vidi postojanje dva umjesto tri listića, a 1-D otkriva dva ekscentrično postavljena listića aortne valvule.

Subaortna stenoza (membranska, fibromuskulna stenoza i tunelska subaortna stenoza). 2-D ehokardiografijom se prikazuje membrana, greben i suženje ispod aortne valvule (slika 8), a 1-D pokazuje membranu kao linearni odjek ispod septuma u izlaznom traktu lijeve klijetke te nespecifični znak, meziosistoličko zatvaranje i podrhtavanje aortnih listića, dok se metodom doplerehokardiografije određuje stupanj stenozе utvrđivanjem gradijenta tlaka u visini subvalvularne membrane, grebena ili tunela.

Karakteristika vrlo rijetke supralvalvularne stenozе (supralvalvularno suženje aorte s postupnim širenjem distalno do normalnog promjera) najbolje se vidi dvodimenzijaskom ehokardiografijom.



Slika 8. Parasternalna duga os dvodimenzijaskog ehokardiograma bolesnika s diskretnom membranskom subvalvularnom stenozom aorte.

DSV=diskretna subaortna (subvalvularna) stenoza, ostalo kao u ranijim slikama.

Figure 8. Parasternal long-axis of two-dimensional echocardiogram of a patient with discrete membranous subaortic stenosis.

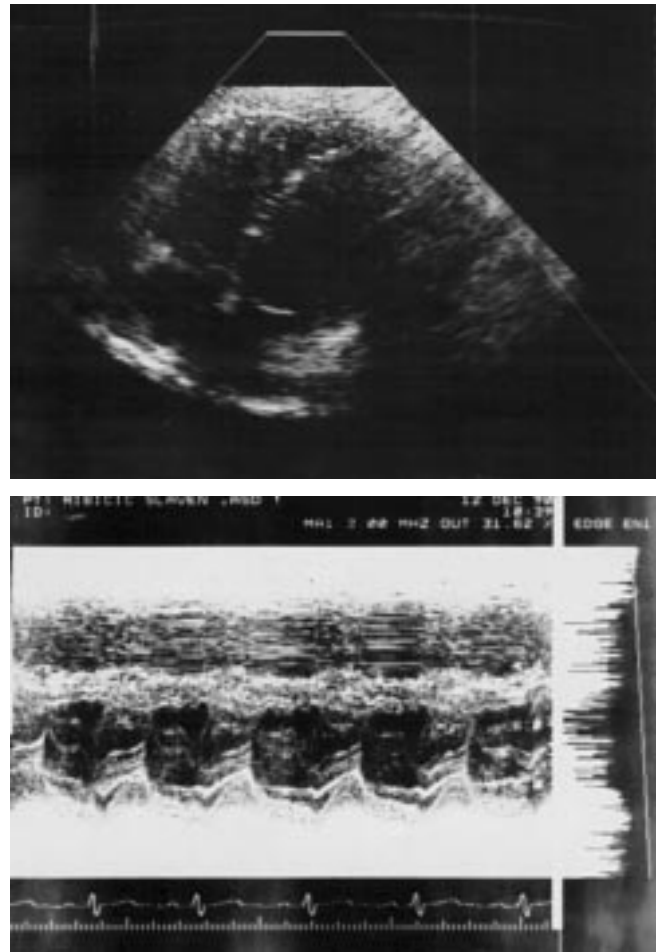
DSM=discrete subaortic membrane, other like in previous figures.

se dokazati negativnim "kontrastom", čija osjetljivost nije visoka. Radi se o fenomenu ispiranja "kontrasta" prispjelog iz desnog atrija nadolazećim mlazom iz lijeve klijetke, u visini defekta.⁹⁻¹¹ Mogućnosti doplerohokardiografije su, međutim, još veće, jer otkriva i lokalizira turbulentan protok u desnoj klijetki čak i pri malim septoniskim defektima (uzdužni parasternalni pristup) te istodobno utvrđuje gradijent tlaka između klijetki (zbog velikih brzina protoka kroz defekt često je potrebno, uz pulsni, primijeniti kontinuirani dopler).^{10,11} Ako se sistolički arterijski tlak, izmjeren na nadlaktici, umanjuje za vrijednost navedenog gradijenta, dobije se tlak u desnoj klijetki, odnosno sistolički tlak u plućnoj arteriji. Dopler je vrlo koristan i u postoperacijskoj kontroli za otkrivanje eventualnog rezidualnog spoja ili stečenog VSD-a (npr. postinfarktna ruptura septuma ili ubod oštirim predmetom).

3. Atrijski defekt septuma (ASD)

Pregledom u 2-D slici u velikog broja bolesnika, pogotovo djece, može se prikazati međuatrijski septum, odnosno njegov defekt (najbolji je tu apikalni i supkostalni pristup). Kontrastnom tehnikom defekt će se bolje prikazati jer i u bolesnika s lijevo-desnim spojem postoji minimalni desno-lijevi spoj, koji se kao i VSD može prokazati Valsalvinim manevrom. I ovdje se susreću zone bez kontrasta (negativni kontrastni efekt) koje indirektno upućuju na postojanje lijevo-desnog spoja, odnosno ASD-a, ali osjetljivost takvog nalaza nije visoka.^{7,9-11} Posredni, nespecifični znak ove mane jest volumno opterećenje desne klijetke, tj. povećan promjer desne klijetke s paradoksnim gibanjem interventrikulskog septuma.⁹⁻¹¹ Doplerohokardiografijom (dovoljan je pulsni dopler jer su brzine protoka kroz defekt male) neinvazivno se otkriva postojanje i pravac turbulentnog protoka krvi kroz defekt u većine bolesnika s ASD-om uz pouzdanu procjenu njegove veličine. Optimalan prikaz dobije se iz supkostalnoga pristupa jer je snop emitiranog ultrazvuka gotovo paralelan sa strujom krvi.^{8,10,11} Postavljanjem volumskog uzorka u desni atrij dobije se karakterističan zvučni signal i spektrogram doplerova signala (dva vrha ubrzanja protoka a ponekad i reverzija protoka) s brzinom od 1-1,3 m/s (slika 10).⁸⁻¹¹ Indirektan znak ASD-a je ubrzanje protoka krvi kroz trikuspidnu i plućnu valvulu, koji postaje jednako brz ili brži nego kroz aortnu i mitralnu valvulu (normalno je omjer brzine TV/MV i PV/AV oko 0,6). Tim omjerom procjenjuje se veličina spoja. Razvojem plućne hipertenzije smanjuje se lijevo-desni spoj i brzina protoka kroz trikuspidnu i plućnu valvulu uz često prisustvo tamošnje regurgitacije. Utok krvi iz gornje šuplje vene koji je po usmjerenju (k pretvaraču) i trajanju sličan onom kroz ASD, može dovesti do pogrešne dijagnoze atrijskog septalnog defekta. Međutim, u inspiriju se brzina utoka iz šuplje vene

povećava, a kod ASD-a smanjuje. Važan je i položaj pretvarača, odnosno volumskog uzorka. Dopler je vrlo koristan i u praćenju ASD-a nakon kirurške rekonstrukcije.¹¹



Slika 10. Defekt atrijskog septuma, tip ostium secundum:
a) Dvodimenzijnski ehokardiogram u apikalnom pogledu u četiri šupljine srca i

b) Pulsni doplerohokardiogram: tipičan oblik spektrograma (krivulje protoka).

ASD=defekt atrijskog septuma, ostalo kao ranije.

Figure 10. Atrial septal defect, ostium secundum variety:
a) 2-D echocardiography in the apical four-chamber view and
b) The pulsed doppler: typical spectral waveform pattern.

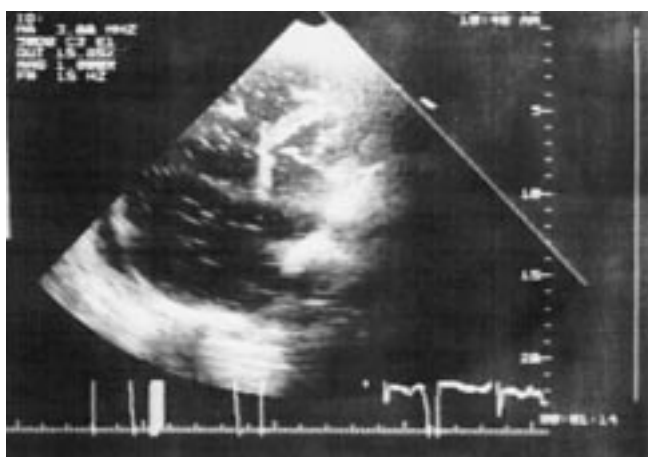
ASD=atrial septal defect, other like before.

Defekt endokardnog jastučića široko varira od ostium primum defekta s rascjepom mitralnog listića do totalnog atrio-ventrikulskog kanala koji se sastoji od nisko postavljenog defekta atrijskog septuma i visokog defekta interventrikulskog septuma uz istovremeni poremećaj oblika (rascjep) i vezanja atrijsko-ventrikulskog listića. Dijagnostički ehokardiografski postupci slični su upravo navedenim, a kontrastna ehokardiografija još je vrijednija (slika 11).

4. Tetralogija Fallot

Tetralogija Fallot u odrasloj je dobi najčešća prirođena srčana greška sa cijanozom, odnosno desno-lijevim spojem, koja se dvodimenzijском ehokardiografijom lako prepoznaje (slika 12; veliki membranski VSD, proširena jašuća aorta, valvulna ili subvalvulna stenoza plućne arterije te dilatirana i hipertrofična desna klijetka).

Anomalije velikih krvnih žila su rijetke, a u odraslih se u pravilu javljaju samo lakši oblici ili su u pitanju stanja nakon palijativnih, odnosno definitivnih korekcija. To se



Slika 11. Defekt atrijskog septuma, tip ostium primum: dvodimenzijaska kontrastna ehokardiografija. "Kontrast" se vidi u desnom atriju i desnoj klijetki ali također i u lijevoj atriju i lijevoj klijetki. ASDp=defekt atrijskog septuma, ostium primum.

Figure 11. Atrial septal defect, ostium primum variety: two dimensional contrast echocardiography. "Contrast" can be seen in the right ventricle and right atrium but also in the left atrium and left ventricle. ASDp=atrial septal defect, ostium primum.

odnosi na već spomenutu tetralogiju Fallot, ali i na truncus arteriosus communis (ehokardiografski se ne prikazuje plućna arterija), transpoziciju velikih krvnih žila (ovdje je od koristi periferna kontrastna tehnika, 2-D, doplerekardiografija te obojena doplerekardiografija), na kongenitalnu idiopatsku dilataciju plućne arterije, često udruženu s pulmonalnom regurgitacijom (2-D i doplerekardiografija), na perzistentnu gornju šuplju venu (kontrastna ehokardiografija je dokazuje pojavom "kontrasta" u koronarnom sinusu) i na anomalni utok plućnih vena (ponekad otežano diferenciranje od ASD-a, nerijetko je i udružen s ASD-om).⁹



Slika 12. Tetralogija Fallot u dugoj parasternalnoj osi pokazuje tipično postavljene VSD i jašuću aortu. VSD=defekt ventrikulskog septuma.

Figure 12. Fallot's tetralogy in parasternal long-axis projection showing typical malalignment VSD overriding the aorta. VSD=ventricular septal defect.

LITERATURA

1. Lukinović N, Bešker M. Ocjena postoperativnog kliničkog stanja srca djece uz pomoć ultrazvuka. Knjiga sažetaka XX zajedničkog sastanka kardioloških sekcija ZLH i SLD, Split 1983;43.
2. Lukinović N, Kostović I, Balarin L, Štampar-Plesaj B, Božin R, Barle M, Šubašić P. Primjena real time ultrazvuka pri određivanju lokalizacije krvarenja u frontalnom režnju djece niske porođajne težine. Zbornik radova I. jugoslavenskog kongresa perinatalne medicine, Zagreb, 1982;226-7.
3. Feigenbaum H. The echocardiographic examination, U: Feigenbaum H. Echocardiography. 4th ed. Lea-Febiger, Philadelphia, 1986;50-126.
4. Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Lie JT. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Mayo Clin Proc 1978;53:271-303.
5. Čikeš I. Dijagnostičke mogućnosti ehokardiografije. Struka i znanost 1980;1:61-9.
6. Čikeš I. Ehokardiografija, u: Medicinska enciklopedija- drugi svezak. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod "Miroslav Krleža", 1986;128-35.
7. Meltzer RS, Roelandt J. Contrast echocardiography, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, Boston, London, 1982.
8. Nishimura RA, Miller FA, Callahan MJ, Benassi RC, Seward JB, Tajik AJ. Doppler echocardiography: Teory, instrumentation, technique and application. Mayo Clin Proc 1985;60:321-43.
9. Ernst A. Ehokardiografska dijagnostika kongenitalnih srčanih anomalija. U: Turkulin K. Medicinska rehabilitacija i ocjena radne sposobnosti srčanih bolesnika. Krapinske Toplice 1983;65-73.
10. Fabečić-Sabadi V. Dijagnostika prirođenih i stečenih grešaka u djece. U: Medicinska enciklopedija-drugi dopunski svezak, Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod "Miroslav Krleža" 1986;135-7.
11. Armstrong WF. Congenital heart disease. U: Feigenbaum H ur., Echocardiography, 4th ed, Lea-Febiger, Philadelphia, 1986; 363-461.

OSOBITOSTI FARMAKOKINETIKE I DOZIRANJA PROTUBAKTERIJSKIH LIJEKOVA U ZATAJENJU BUBREGA

PROPERTIES OF PHARMACOKINETICS AND DOSAGE OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN RENAL FAILURE

Dragan Ljutić, Zvonko Rumboldt
Klinika za unutarnje bolesti, KB Split

SAŽETAK

Kako se većina protubakterijskih lijekova izlučuje bubrežima, poznavanje farmakokinetike određenoga lijeka, pri urednoj funkciji bubrega i njezinih promjena prouzročenih zatajenjem bubrežne funkcije, bitan je preduvjet racionalne farmakoterapije. Prema navedenim odrednicama u članku su prikazane farmakokinetičke osobitosti (put izlučivanja, vezanje o proteine plazme, poluživot, volumen raspodjele) češće primjenjivanih i nama dostupnih lijekova. Za praktičnu uporabu navedena je uobičajena doza i interval doziranja, kao i njihova primjena u zatajenju bubrega.

Ključne riječi: protubakterijski lijekovi, zatajenje bubrega, farmakokinetičke osobitosti.

SUMMARY

As the most antibacterial drugs are removed through the kidneys, the knowledge of the pharmacokinetic properties of a particular drug in a normal renal function and its changes induced by kidney failure, are the most important prerequisites of rational pharmacotherapy. According to the mentioned baselines, in this article, pharmacokinetic properties (elimination, protein binding, half-life, volume of distribution) of rade frequently administered and available drugs, are shown. For practical purposes doses and dosage intervals, as well as their changes in a renal failure, are outlined.

Key words: antibacterial drugs, renal failure, pharmacokinetic properties.

UVOD

Većina protubakterijskih lijekova i njihovih metabolita izlučuje se iz organizma bubrežnim putem-glomerulnom filtracijom i tubulnom sekrecijom. Oštećenje funkcije bubrega dovodi do zadržavanja aktivne tvari u tijelu i do povećane vjerojatnosti njezinih nuspojava, što za bolesnika može biti pogubno. Stoga je jedna od bitnih pretpostavka racionalne farmakoterapije (ovdje se poglavito misli na prilagodbu doze, odnosno intervala doziranja) u zatajenju 0 bubrežne funkcije poznavanje farmakokinetike primijenjenoga lijeka. U tu svrhu važno je podsjetiti na osnovne farmakokinetičke pokazatelje:

- vezanje o proteine plazme. Viši postotak vezanja ukazuje na manju učinkovitost u odnosu na ukupnu koncentraciju, ali i duže djelovanje, uz sklonost interakcijama potiskivanja. Promjene stope vezanja o proteine plazme česte su u zatajenju bubrega. Afinitet proteina za lijekove snižen je kompetitivnim vezanjem malih peptida i ostalih metabolita, a i zbog acidoze. Bolesnici s nefrotskim sindromom ili hipoalbuminemijom prouzročenom peritonejskom dijalizom, odnosno

proteinskom malnutricijom, također će imati smanjeno vezanje lijeka o proteine plazme. Ovo vodi povećanju prividnoga volumena raspodjele. Prema tome, na danu dozu, sveukupna plazmatska koncentracija lijeka bit će smanjena. Međutim, postotak slobodnoga lijeka u plazmi raste, tako da efektivna aktivnost doze može ostati nepromijenjena ili čak blago porasti. Dakle, niža razina lijeka u plazmi ne znači uvijek i da je lijek subdoziran!;

- vezanje za tkiva. Viši postotak vezanja uvjetuje nižu dijalizabilnost uz duži farmakološki učinak;

- biološka raspoloživost (F). Riječ je o frakciji lijeka koja se nakon primjene nalazi u krvi i raspoloživa je za farmakološki učinak; većinom se odnosi na oralnu primjenu. Apsorpcija lijekova u probavnome traktu uglavnom se ne mijenja u blagom ili umjerenom zatajenju bubrega. Ipak, mnogi bolesnici sa zatajenjem bubrega imaju poremećaj motiliteta probavnoga sustava, najčešći su proljev ili gastropareza (osobito u dijabetičara). Npr., aluminij-hidroksid može prouzročiti konstipaciju: time se produžava kontakt lijeka i sluznice crijeva, kao i apsorpcija. Prema tome, konstipacija može povećati, a proljev smanjiti bioraspoloživost lijeka;

- prividni volumen raspodjele (Vd). To je omjer između ukupne količine lijeka u organizmu i njegove koncentracije u plazmi: oni lijekovi koji se jače vežu o tkiva imaju veći volumen raspodjele, a oni koji se pretežno zadržavaju u plazmi, manji;

- poluživot ili poluvijek lijeka ($t/2$). Poglavitito se misli na plazmatski poluživot, na vrijeme u kojemu koncentracija lijeka u plazmi padne na pola. Poluvijek je važan za doziranje lijeka. Govori se osim toga i o biološkom poluživotu-vremenu pada ukupne koncentracije lijeka u tijelu na pola, te farmakološkom poluživotu-padu biološkog učinka na pola.¹⁻⁶

Upravo iznesene natuknice korisne su za razumijevanje daljnjeg razmatranja. Naime, po skupinama će biti prikazani u nas dostupni i najčešće primjenjivani, ali i oni rezervni, protubakterijski lijekovi. Težište je na prikazu promjena farmakokinetike kod oštećene funkcije bubrega što se odražava na prilagodbu doze, odnosno intervala doziranja lijeka, ovisno o stupnju ovog oštećenja (detalje o izračunavanju adekvatne doze lijeka čitatelj može naći u referencama 3-7. Već na ovome mjestu valja napomenuti da se inicijalna doza, doza opterećenja, u pravilu ne mijenja, bez obzira na stupanj zatajenja bubrega. Što se tiče preporuka adekvatnoga doziranja, stavovi su različiti: jedni drže da je bolje sniziti dozu uz nepromijenjeni interval doziranja jer se tada osigurava ravnomjerna koncentracija lijeka u plazmi,⁵ a drugi da je bolje produžiti interval doziranja uz nepromijenjenu dozu, navodeći da je tada incidencija nuspojava manja nego pri prethodnome načinu davanja lijeka.⁴ Ima i preporuka mijenjanja kako doze, tako i intervala doziranja na temelju osobitosti farmakokinetike određenoga lijeka.^{8,9} Na kraju će biti riječi i o filtrabilnosti pojedinih lijekova hemodijalizom (HD), odnosno peritonejskom dijalizom (PD), jer utječe na način primjene. Naime, stupanj uklanjanja lijeka HD iz plazme upravo je razmjernan plazmatskoj koncentraciji slobodnoga lijeka (nevezanog o proteine plazme) i osobitostima klirensa dijalizne membrane. Klirens HD obrnuto je proporcionalan količini vezanja lijeka o tkiva ili Vd. Većinu antibiotika uklanja HD iz plazme te je potrebna nadoknada doze nakon ovog terapijskog postupka. PD, međutim, slabo uklanja lijekove iz plazme. Antibiotici se često primjenjuju intraperitonejskim putem za liječenje peritonitisa prouzročenoga dijalizom i uklanjanje sustavno danog antibiotika može se izbjeći postizavanjem terapijske razine lijeka u dijalizatu.^{5,6}

Penicilini

Penicilini uz cefalosporine, monobaktame i karbapeneme spadaju u skupinu beta-laktamskih antibiotika.¹⁰

Benzil-penicilin (penicilin G) predstavnik je penicilina koji su osjetljivi na djelovanje beta-laktamaza (penicilinaza). Izlučuje se bubrezima (glomerulnom filtracijom i tubulnom sekrecijom), a manjim dijelom i jetrom. Kod uredne funkcije bubrega $t/2$ (u daljnjem tekstu normalni $t/2$) mu iznosi oko 30 minuta, a kod terminalnog zatajenja funkcije bubrega (engl. end stage renal failure; ESRF), 6-20 sati. O proteine plazme veže se 40-60% lijeka. Volumen raspodjele mu je oko 0,35 l/kg. Ako je klirens kreatinina (KK) veći od 50 ml/min, uobičajena doza (0,3-5,0/Mj/endovenski) je nepromijenjena uz interval 4-6 sati, ako je KK 10-50 ml/min doza je 75% uobičajene ili se lijek daje svakih 8-12 sati, a ako je KK manji od 10 ml/min doza je 25-50% uobičajene, odnosno, davanje lijeka se prolongira na svakih 12-16 sati. HD uklanja oko 30% lijeka iz cirkulacije (potrebno nadoknaditi 0,5 Mj iza HD), a PD nepoznato. Napomenuti je da je sadržaj i natrija i kalija u ovom lijeku istovjetan; 1,7 mmol/Mj.^{8,9,11}

U peniciline otporne na stafilokoknu penicilinazu spadaju: dikloksacilin, flukloksacilin, kloksacilin, meticilin, nafcilin i oksacilin. Izlučuju se pretežno bubrezima (manjim dijelom i jetrom), osim nafcilina kojemu je glavni put izlučivanja jetra. Normalni $t/2$ ovih lijekova je sličan i kreće se od $1/2$ do 1 sat. Kod ESRF $t/2$ se produžava približno 4 puta.

Dobro se vežu o proteine plazme (oko 80%), a volumen raspodjele im iznosi oko 0,2 l/kg. Doza i interval doziranja nafcilina (0,5-1,0 g svakih 4-6 sati), kloksacilina (0,25 g svakih 6 sati) i oksacilina (0,5-1,0 g svakih 4-6 sati) ne mijenjaju se pri zatajenju funkcije bubrega. Ovi lijekovi nisu dijalizabilni.⁸⁻¹⁰

Polusintetski penicilini proširenog spektra jesu: aminopenicilini, karboksipenicilini, ureidopenicilini i amidinopenicilini.

Ampicilin i amoksicilin glavni su predstavnici aminopenicilina. Izlučuju se uglavnom preko bubrega, a manjim dijelom i jetrom. Normalni $t/2$ im je 1-2 sata, a u ESRF 5-20 sati. Slabo se vežu o proteine plazme. Imaju volumen raspodjele od oko 0,3 l/kg. Ovisno o KK potrebno je malo izmijeniti interval doziranja: ako je KK 10-50 ml/min daju se svakih 6-12 sati (ampicilin 0,5-2,9 g svakih 6 sati, a amoksicilin 0,5 g svakih 8 sati), ako je KK manji od 10 ml/min, svakih 12-16 sati. HD ih uklanja iz krvi (nakon HD potrebno je dodati 0,5 g jednog ili drugog lijeka), a PD ne⁶⁻⁸.

Karboksipenicilini, karbenicilin i tikarcilin, izlučuju se iz organizma bubrezima. Normalan $t/2$ ovim lijekovima iznosi oko 1 sat, a kod ESRF 10-20 sati. O proteine plazme vežu se 30-50%, volumen raspodjele im je oko 0,15 l/kg. Ako je KK veći od 50 ml/min daju se svakih 8-12 sati u uobičajenoj dozi (karbenicilin 5 g, a tikarcilin 3 g svakih 4-6 sati), ako je KK 10-50 ml/min svakih 12-24 sata, a

ako je KK ispod 10 ml/min svakih 24-48 sati. HD i PD uklanjaju ove lijekove iz krvi. Nakon HD npr. treba dodati 1 g tikarcilina.

Važno je znati da karboksipenicilini inaktiviraju aminoglikozide, ako se nalaze u istoj infuzijskoj boci ili štrcaljki. Isto se događa i u tijelu anuričara. Sadrže dosta natrija (4,7 mmol/g, odnosno 5,1 mmol/g).^{8,9,11-13}

Ureidopenicilini, azlocilin, mezlocilin i piperacilin, izlučuju se 50-70% bubrezima (glomerulnom filtracijom i tubulnom sekrecijom) i 20-30% jetrom. Normalni t/2 ovih lijekova je 0,5-1 sat, a kod ESRF 2,5-6 sati. Slabo se vežu o proteine plazme. Volumen raspodjele iznosi im oko 0,2 l/kg. Daju se kod KK većeg od 50 ml/min svakih 4-6 sati (azlocilin npr. 3 g i. v.), kod KK 10-50 ml/min svakih 6-8 sati, a kod KK manjeg od 10 ml/min svakih 8 sati. Ni ove lijekove, zbog inaktivacije, ne valja miješati u istoj bočici s aminoglikozidima. Također treba paziti kod davanja uremičarima. HD ih uklanja iz krvi (treba dodati 1-2 g azlocilina nakon HD), a o učinku PD nema podataka. Sadrže oko 2 mmol natrija/g.^{9,13}

Mecilinam (amidinocilin) i njegov oralni derivat pivmecilinam spadaju u podskupinu amidinopenicilina. Izlučuju se bubrezima (tubulnom sekrecijom). Normalni t/2 im je 1 sat, a u ESRF 3-6 sati. Slabo se vežu o proteine plazme. Volumen raspodjele iznosi im oko 0,2 l/kg. Doza (5-15 mg/kg svakih 6-8 sati za mecilinam) se mijenja ako je KK 10-50 ml/min i iznosi 50% uobičajene, a ako je KK manji od 10 ml/min, 25% uobičajene. HD ih uklanja iz krvi, PD ne. Za napomenuti je da se mecilinam značajno nakuplja u tijelu tek ako je KK manji od 10 ml/min.^{9,14}

Na ovome mjestu valja spomenuti i klavulansku kiselinu (inhibitor beta laktamaze) koja je u kliničkoj uporabi u kombinaciji s amoksicilinom. Izlučuje se bubrezima. Ima normalni t/2 oko 1 sat, a kod ESRF 3-4 sata. Slabo se veže o proteine plazme. Volumen raspodjele ove tvari je oko 0,3 l/kg. Doza se snižava na 50-75% uobičajene jedino kod KK manjeg od 10 ml/min. HD normalizira t/2 klavulanske kiseline uremičara.^{4,9}

Cefalosporini

Radi se o antibioticima koji su svrstani u "generacije" na temelju njihova spektra aktivnosti protiv gram-negativnih bacila.¹⁵

Poznatiji cefalosporini prve generacije jesu: cefradin, cefaleksin, cefalotin, cefapirin i cefazolin. Izlučuju se uglavnom bubrezima; cefalotin i cefapirin dijelom i jetrom. Normalni t/2 ovih lijekova je 0,5-2 sata, a u ESRF se kreće od oko 3 sata za cefalotin do oko 36 sati za cefazolin. U anefritičke osobe t/2 za cefaleksin iznosi 28 sati. Različito se vežu o proteine plazme (15-90%). Imaju volumen raspodjele od oko 0,2 l/kg. Ovisno o KK doza im ostaje ista ali se mijenja interval doziranja: npr. za

cefalotin, cefazolin i cefaleksin - ako je KK ispod 10 ml/min daju se svakih 8 sati (cefalotin, cefaleksin), odnosno svaka 24 sata za cefazolin. Ove lijekove uklanja HD iz krvi.⁹

Cefalosporini druge generacije, npr. cefadroksil, cefaklor, cefamandol, cefatrizin, cefoksitin i cefuroksim izlučuju se bubrezima. Normalni t/2 ovih lijekova iznosi 1-2 sata, a u ESRF kod nekih se produžava do 36 sati, npr. za cefuroksim iznosi oko 17 sati. Vežu se o proteine plazme različito, 30-70%. Volumen raspodjele im je 0,2 l/kg. Za nama dostupne, cefadroksil i cefoksitin, mijenja se interval doziranja ovisno o KK: ako je KK veći od 50 ml/min daju se svakih 8 sati, ako je KK 10-50 ml/min svakih 12 sati, a ako je KK manji od 10 ml/min svakih 24-48 sati. Za cefuroksim, također dostupan, obično se mijenja doza, a ne interval doziranja: ako je KK veći od 50 ml/min daje se 45-100% uobičajene doze (0,75-1,5 g svakih 8 sati), ako je KK 10-50 ml/min 10-45% doze, a ako je KK manji od 10 ml/min 5-10% doze. Spomenuti se lijekovi uklanjaju iz krvi HD, što za cefuroksim još nije utvrđeno.^{9,11,15,16}

U cefalosporine treće generacije spadaju cefoperazon, cefotaksim, ceftriakson, ceftizoksin, moksalaktam i ceftazidim. U nas dostupni lijekovi ove podskupine svrstani su na listu rezervnih antibiotika (cefotaksim, cefoperazon, ceftazidim, ceftriakson). I ovi cefalosporini u visokim dozama opterećuju organizam natrijem. S obzirom na farmakokinetiku izdvaja se cefoperazon koji se izlučuje iz organizma jetrom. Normalni t/2 mu je oko 2 sata i u ESRF se bitno ne mijenja. Dobro se veže o proteine plazme. Ima volumen raspodjele oko 0,5 l/kg. Doza i interval doziranja ovog lijeka¹⁻⁴ (svakih 12 sati) ne podliježe promjeni u nefropata. HD uklanja cefoperazon iz krvi, a PD ne. Glavni put izlučivanja cefotaksima, ceftriaksona i ceftazidima je bubrežni (prva dva dijelom i jetrom). Za cefotaksim i ceftazidim normalni t/2 je oko 1 sat, u ESRF t/2 za cefotaksim iznosi 2,5, a za ceftazidim oko 14 sati. Normalni t/2 za ceftriakson je oko 6,5 sati, a u ESRF raste na 12-14 sati. Volumen raspodjele ovih lijekova je oko 0,2 l/kg. Cefotaksim i ceftriakson se dobro vežu o proteine plazme, dok se ceftazidim veže slabo. Interval doziranja cefalosporina treće generacije podešava se prema KK. Za cefotaksim i ceftazidim to modificiranje izgleda ovako: ako je KK veći od 50 ml/min daju se svakih 8 sati (cefotaksim 1-2 g, ceftazidim 0,5-2,0 g), ako je KK 10-50 ml/min daju se svakih 12 sati, a ako je KK manji od 10 ml/min svaka 24 sata. Za ceftriakson i doza i interval doziranja (2 x 1-2 g/dan) ostaju isti i ne ovise o KK. HD uklanja iz krvi ceftazidim i cefotaksim (nakon HD treba dodati 0,5 g prvog, odnosno 1,0 g drugog lijeka).^{9,11,16-18}

Monobaktami

Predstavnik ove skupine je aztreonam. Izlučuje se preko bubrega, ima normalni $t/2$ oko 2 sata, u ESRF 6-8 sati. Veže se o proteine plazme oko 55%. Ima volumen raspodjele 0,18 l/kg. Ako je KK 10-30 ml/min potrebno je dozu (tj. 0,5-2,0 g) prepoloviti, a ako je KK manji od 10 ml/min treba je smanjiti na četvrtinu uobičajene. Ove doze se daju u standardnim intervalima 6-8-12 sati, ovisno o težini infekcije. HD značajno uklanja aztreonam (treba dodati 0,5 g lijeka nakon HD), PD ne.^{9,16,19}

Karbapenemi

Najpoznatiji predstavnik je tienamicin, odnosno njegov derivat imipenem. Njega brzo razgrađuje dihidropeptidaza u tubulima bubrega, pa se daje kao kombinacija s cilastatinom, snažnim inhibitorom spomenutog enzima. Izlučuje se putem bubrega. Normalni $t/2$ imipenema je oko 1 sat, a u ESRF oko 4 sata. Slabo se veže o proteine plazme, oko 20%. Ima volumen raspodjele oko 0,2 l/kg. Ovisno o KK modificira se ili doza ili interval doziranja: ako je KK veći od 50 ml/min daje se puna doza (0,5-1,0 g) svakih 6 sati, ako je KK 10-50 ml/min daje se 75% uobičajene doze ili puna svakih 8 sati, ako je KK manji od 10 ml/min daje se 50% uobičajene doze ili puna svakih 12 sati.^{9,16}

Tetraciklini

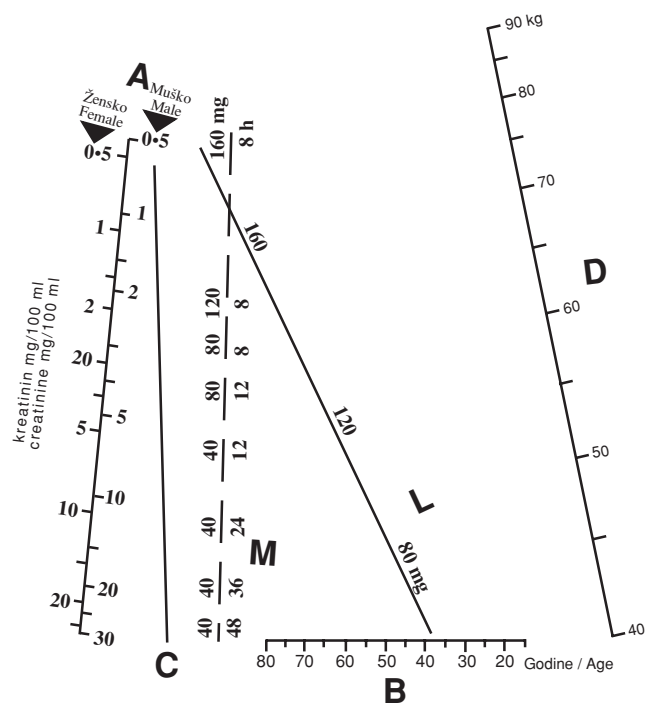
Od tetraciklina nefropatima ima smisla davati jedino doksiciklin, koji se izlučuje i jetrom i bubrezima. Naime, ekstrarenalni put izlučivanja ovog lijeka djelotvorno nadoknađuje bubrežni pa mu kod nefropata ne treba korigirati dozu (100 mg/24 sata). Svi ostali tetraciklini (npr. oksitetraciklin, tetraciklin, demeklociklin, metaciklin) imaju relativno dug normalni $t/2$ (6-8 sati) koji u ESRF dosiže i 100 sati. Normalni $t/2$ doksiciklina, kao i $t/2$ u ESRF, iznosi oko 20 sati. O proteine plazme veže se 80-90% ovog lijeka koji stoga nije dijalizibilan.⁸⁻¹¹

Kloramfenikol

Izlučuje se preko jetre, a dijelom i preko bubrega. Ima normalni $t/2$ 2-4 sata, a u ESRF 3-7 sati. O proteine plazme veže se 60%; volumen raspodjele mu je 0,5-2,0 l/kg. U nefropata doza ne podliježe promjeni, a niti interval doziranja (1 g svakih 6 sati). HD uklanja ovaj lijek iz krvi (ipak, nije ga potrebno dodavati nakon HD), PD ne.^{8,9,11}

Aminoglikozidi

U ovu skupinu lijekova, među ostalima, spadaju amikacin, gentamicin, dibekacin, kanamicin, neomicin, netilmicin, spektinomycin i streptomycin. Izlučuju se skoro u cijelosti bubrežnim putem, mahom glomerulnom filtracijom. Normalni $t/2$ ovih lijekova je oko 2,5 sata, a u ESRF raste na 24 do 100 sati. Vrlo se slabo vežu o proteine plazme, imaju volumen raspodjele oko 0,25 l/kg. Kako su u nas u čestoj upotrebi amikacin i gentamicin, iznijet će se osobitosti



Slika 1. Nomogram doziranja gentamicina pri zatajivanju bubrega prema Maweru i sur. (*Brit J Clin Pharmacol 1974;1:45*). Uporaba: na ljestvici A nanese se vrijednost kreatinina u plazmi u mg% prema spolu bolesnika. Dobivena se točka spoji ravnalom sa starošću pacijenta na ljestvici B (starost u godinama), čime se dobije sjecište na crti C. Tada se ravnalom točka na C spoji s tjelesnom težinom na ljestvici D. Dobivena linija C-D određuje tada dvije točke (sjecišta) na ljestvicama doziranja L (loading=doza opterećenja i M (maintenance) = doza održavanja). Doza održavanja na ljestvici M prikazana je ne samo u miligramima (mg) već i u vremenskom razmaku u satima (h) između pojedinih davanja.

Figure 1. Nomogram of dosage of gentamycin in renal failure after Mawer et al. (*Brit J Clin Pharmacol 1974;1:45*).

How to read the figure: Plasma creatinine values in mg % are given on scale A for both male and female patients. Obtained point is linearly connected to the age of a patient at scale B (age in years). This line cuts the line C at a defined point which should be linearly connected to the body weight point on scale D. The C-D line crosses L (loaded dose) and M (maintenance dose) lines at defined points. Apart from being expressed in milligrams, time intervals for maintenance dose are also given (in h).

njihova doziranja u nefropata. Ako je KK veći od 50 ml/min amikacin se daje svakih 12 sati 60-90% uobičajene doze (15 mg/kg/dan), ako je KK 10-50 ml/min, daje se svakih 12-18 sati ili dva puta dnevno 30-70% doze; ako je KK manji od 10 ml/min daje se svaka 24 sata ili 20-30% doze svakih 12 sati. Gentamicin se daje svakih 8-12 sati (2-5 mg/kg/dan) ili tri puta dnevno 60-90% doze ovisno o KK koji je veći od 50 ml/min, ako je KK 10-50 ml/min daje se svakih 12 sati ili

30-70% doze, a ako je KK manji od 10 ml/min svakih 24 sata ili 20-30% uobičajene dnevne doze. Ove lijekove uklanja i HD i PD. Nakon npr. HD treba dodati 4,0-5,0 mg/kg amikacina, odnosno 1,0 mg/kg gentamicina. Najbolje je ipak podesiti dozu na osnovu koncentracije lijeka u krvi.^{4,8,9,11} U novije se vrijeme sve više govori o tzv. postantibiotskom učinku tih vrijednih lijekova pa se mnogi zalažu za jednokratno dnevno doziranje.²⁰ Tako se olakšava i davanje nefropatima. Ovdje valja spomenuti da je jedan od načina izračunavanja doze gentamicina u nefropata i putem nomograma (slika 1).

Pretvorba: vrijednost kreatinina u mmol/l treba podijeliti s 88,4 radi dobivanja vrijednosti u mg% (npr. 410 mmol/l = 4,64 mg%).

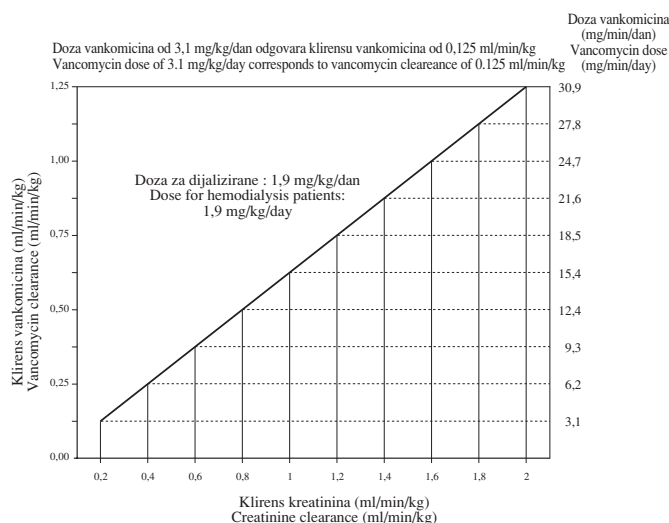
Makrolidi i piranozidi

Tu spadaju eritromicin, midekamicin, oleandomicin, spiramicin i azitromicin. Najviše se propisuju eritromicin i azitromicin, pa valja ukazati na njihove farmakokinetičke osobitosti. Eritromicin se izlučuje jetrom. Normalni t/2 mu je oko 2 sata, a u ESRF 4-6 sati. O proteine plazme veže se 70-75%. Ima prividni volumen raspodjele 0,5 l/kg, koji se u ESRF podvostručuje. Doza eritromicina (500 mg svakih 6 sati) podliježe promjeni tek kad KK padne ispod 10 ml/min i iznosi 50-75% uobičajene. Lijek nije dijalizabilan. Azitromicin se također izlučuje uglavnom jetrom, a bubrezima samo 6%. Ima t/2 od 11-14 sati do 5 dana. Vežanje o proteine ovisi o koncentraciji lijeka u serumu i iznosi 50% pri 0,02 mg/ml što se snižava na 12% pri 0,5 mg/ml. Volumen raspodjele iznosi mu oko 23 l/kg. Iako nema podataka o učinku teškog zatajenja bubrega na ekskreciju azitromicina, uobičajenu dozu (500 mg jedanput na dan), s obzirom na izlučivanje preko jetre, ne treba podešavati pri KK iznad 40 ml/min.^{4,8,9,11,21}

U piranozide spadaju linkomicin i njegov derivat klindamicin. Klindamicin je danas uglavnom zamijenio linkomicin zbog svoje bolje protubakterijske aktivnosti i bolje resorpcije iz crijeva. Izlučuju se uglavnom jetrom, a tek manjim dijelom bubrezima. Normalni t/2 im iznosi 2-5 sati, a u ESRF 10-20 sati za linkomicin i 3-5 sati za klindamicin. Vežu se o proteine plazme 60-95%. Volumen raspodjele im je oko 1 l/kg. Interval doziranja linkomicina (uobičajeno 600 mg svakih 8 sati) raste pri KK 10-50 ml/min na svakih 12 sati, a pri KK ispod 10 ml/min na svaka 24 sata. Klindamicin ne podliježe promjenama doziranja u nefropata (600-900 mg svakih 8 sati). Ovi lijekovi nisu dijalizabilni.⁷⁻¹¹

Vankomicin

Izlučuje se bubrezima. Normalni t/2 ovog lijeka je oko 6 sati, a u ESRF 200-250 sati. Slabo se veže o proteine plazme (oko 10%). Ima volumen raspodjele 0,9 l/kg.



Slika 2. Nomogram doziranja vankomicina pri zatajivanju bubrega prema Moelleringu i sur. (*Ann Intern Med* 1981;94:343). Izračunati klirens kreatinina na apscisi pokazuje potrebnu dozu vankomicina na ordinati.

Figure 2. Nomogram of dosage of vancomycin in renal failure after Moellering et al. (*Ann Intern Med* 1981;94:343). Calculated clearance of creatinine on the abscissa shows required dose of vancomycin on the ordinate.

Ovisno o KK mijenja mu se interval doziranja: ako je KK veći od 45 ml/min daje se svakih 6-8 sati (ovisno o težini infekcije, obično 1 g svakih 12 sati), ako je KK 15-45 ml/min daje se svakih 18-24 sata, a ako je KK manji od 15 ml/min daje se svakih 7-10 dana. Ovaj lijek nije dijalizabilan.²² Slika 2 prikazuje doziranje vankomicina u nefropata putem nomograma.

Sulfonamidi

Kako je uporaba sulfonamida uglavnom svedena na kombinaciju sulfametoksazola i trimetoprima, to će ovdje biti riječi o toj kombinaciji. Trimetoprim se pretežno izlučuje bubrezima (dijelom jetrom), a sulfametoksazol pretežno jetrom (dijelom bubrezima). Normalni t/2 za trimetoprim je 8-15 sati, a za sulfametoksazol 9-11 sati. U ESRF t/2 je za prvi lijek 24 sata, a za drugi 20-50 sati. U prosjeku, oko 50% obiju tvari veže se o proteine plazme. Volumen raspodjele za trimetoprim je oko 1,5, a za sulfametoksazol oko 0,3 l/kg. Daju se u uobičajenoj dozi (400 + 80 mg po.), ako je KK veći od 50 ml/min svakih 12 sati, ako je KK 10-50 ml/min svakih 18 sati, a ako je KK manji od 10 ml/min svaka 24 sata. HD uklanja kotrimoksazol, PD ne. Valja imati na umu da trimetoprim podiže razinu kreatinina interferirajući s njegovom tubulnom sekrecijom, bez sniženja glomerulne filtracije (mjereno klirensom inulina).⁷⁻¹¹

Metronidazol

Osim u liječenju amebnih i trihomonadnih infekcija ovaj se lijek, s obzirom na svoju baktericidnu aktivnost prema anaerobima, upotrebljava i u toj indikaciji. Izlučuje se pretežno jetrom (manjim dijelom bubrezima). Normalni $t/2$ ovog lijeka je 6-14 sati što se u ESRF znatno ne mijenja ($t/2$ 8-15 sati). Slabo se veže o proteine plazme (20%); ima volumen raspodjele oko 0,7 l/kg. Interval doziranja (uobičajeno 500 mg svakih 8 sati u infuziji) ovog lijeka se produžava na 12-24 sata ako je KK manji od 10 ml/min. HD uklanja metronidazol u krvi, PD ne.^{8,9}

Fluorokinoloni

U ove lijekove spadaju nama dostupni ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin i pefloksacin. Preko bubrega, te dijelom i jetrom, izlučuju se norfloksacin i

ciprofloksacin; pretežno bubrezima ofloksacin, a pretežno jetrom pefloksacin. Normalni $t/2$ tih lijekova je oko 3,3 sata za norfloksacin i ciprofloksacin, oko 6 sati za ofloksacin i oko 11 sati za pefloksacin. U ESRF $t/2$ raste dvostruko za norfloksacin i ciprofloksacin; oko 4,5 puta za ofloksacin, a nepromijenjen je za pefloksacin. Vežu se o proteine plazme 14-25%. Volumen raspodjele iznosi im oko 2 l/kg. Osim pefloksacina, kojem se doza u nefropata ne mijenja (400 mg svakih 12 sati p. o. ili u infuziji), za sve ostale kinolone potrebno je uobičajenu dozu (npr. za ciprofloksacin 250-500 mg svakih 12 sati) smanjiti na pola ako je KK ispod 20-30 ml/min. Ofloksacin je najbolje ne upotrebljavati u ESRF. HD uklanja oko 20% ciprofloksacina i pefloksacina.²³⁻²⁶ Uz aminoglikozide, ovo je druga skupina antimikrobnih lijekova, koja se zbog izraženog postantibiotskog učinka pokušava davati jednom dnevno pri urednoj funkciji bubrega.²⁷

LITERATURA

- Rumboldt Z. Osobitosti farmakoterapije pri zatajivanju bubrega. Liječ Vjesn 1976;98:251-8.
- Rumboldt Z. Osnovne natuknice iz farmakokinetike. U: Rumboldt Z. ur. Odabrana poglavlja iz terapije, 4. izd., Split: KBC Split, Jedinica za znanstveni rad, 1992:19-22.
- Carmichael DJS. Handling of drugs in kidney disease, U: Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E, ur. Oxford textbook of clinical nephrology. 1. izd., Oxford: Oxford Medical Publications, 1992:175-96.
- Maher JF. Pharmacological consideration for renal failure and dialysis. U: Maher JF, ur. Replacement of renal function by dialysis. 3. izd., Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989:1019.
- Fredrickson ED. Use of drugs in renal failure. U: Tisher CC, Wilcox CS, ur. Nephrology. 1 izd., Baltimore: Williams - Wilkins, 1989:263-79.
- Turnheim K. Pitfalls of pharmacokinetics dosage guidelines in renal insufficiency. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:87-93.
- Kozjek F, Mrhar A, Drinovec J, Karba R. Doziranje lijekova bolesnicima s oštećenim bubrezima. Pharmaca 1982;20:97-107.
- Bennett WM, Muther RS, Parker RA, Feig P, Morrison G, Golper TA, Singer I. Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Ann Intern Med 1980;93:62.
- Bennett WM. Drug therapy in renal disease. Scientific American Medicine 1993;10XA:1-37.
- Bradarić N. Betalaktamski antibiotici. U: Rumboldt Z, ur. Odabrana poglavlja iz terapije. Split: KBC Split, Jedinica za znanstveni rad, 1992:48-56.
- Neu HC. Therapy and prophylaxis of bacterial infections. U: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. Principles of Internal Medicine. 12. izd., New York: McGraw Hill, 1991:478-93.
- Berkow R. The Merck manual of diagnosis and therapy. 15th ed. Rahway: Merck-Sharp-Dohme Research Laboratories, 1987:19-49.
- Donowitz GR, Mandell GL. Drug therapy: beta-lactam antibiotics (First of two parts). N Engl J Med 1988;318:419-26.
- Neu HC. Amidinocillin: a novel penicillin. Antibacterial activity, pharmacology and clinical use. Pharmacotherapy 1985;5:1-10.
- Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. Drugs 1987;34(Suppl 2):89-104.
- Donowitz GR, Mandell GL. Drug therapy: beta-lactam antibiotics (Second of two parts). N Engl J Med 1988 ; 318 : 490-500.
- Beam TR. Ceftriaxone: a beta-lactamase-stable, broad - spectrum cephalosporin with an external half-life. Pharmacotherapy 1985;5:237-53.
- Gentry LO. Antimicrobial activity, pharmacokinetics, therapeutic indications and adverse reactions of ceftazidime. Pharmacotherapy 1985;5:254-67.
- Childs SJ, Bodex GP. Aztreonam. Pharmacotherapy 1986;6:138-52.
- Gilbert DN. Once - daily aminoglycoside therapy. Antimicrob Ag Chemother 1991;35:399-405.
- Drew RH, Gallis HA. Azithromycin - spectrum of activity, pharmacokinetics, and clinical applications. Pharmacotherapy 1992;12:161-73.
- Cheung RPF, DiPiro JT. Vancomycin: an update. Pharmacotherapy 1986;6:153-69.
- Kopitar Z. Farmakokinetika fluoriranih kinolonov. Zdrav Vestn 1990;59:545-9.
- Rumboldt Z, Bagatin J, Šandrović-Mucalo V. Mjesto novih kinolona u antimikrobnoj terapiji. Med An 1989;15:187-93.
- Hooper DC, Wolfson JS. Drug therapy: fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324:384-94.
- Roberts DE, Williams JD. Ciprofloxacin in renal failure. J Antimicrob Chemother 1989;23:820-3.
- Neu HC. Can fluoroquinolones be considered once - daily therapy? J Clin Pharmacol 1992;32:692-7.

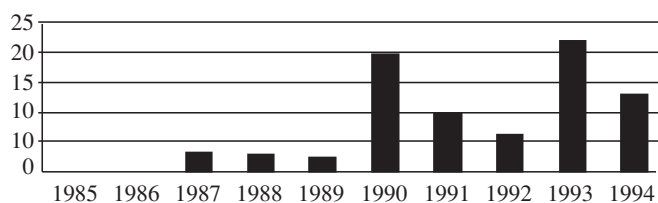
TRENUTAČNO STANJE BIOMEDICINSKE ZNANOSTI U SPLITU PRESENT STATE OF BIOMEDICAL SCIENCE IN SPLIT

Damir Sapunar

Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski studij Split

Znanstvena produkcija određene sredine može se procijeniti na temelju brojnih pokazatelja. Zasiurno je najvažniji pokazatelj odjek koji ta produkcija postigne u svijetu, što se može relativno lako utvrditi prema citiranosti autora određene sredine u najvrjednijim znanstvenim časopisima. Na žalost, taj se pokazatelj u našem slučaju ne može upotrijebiti jer jednostavno u Splitu nema znanstvene institucije koja može proizvesti rad koji bi imao značajniji odjek u svijetu.

Ostali pokazatelji znanstvene produkcije jesu broj znanstvenih radova, broj aktivnih znanstvenika, visina sredstava koja se ulažu u znanost, kvaliteta infrastrukture te broj i veličina znanstvenih institucija.¹



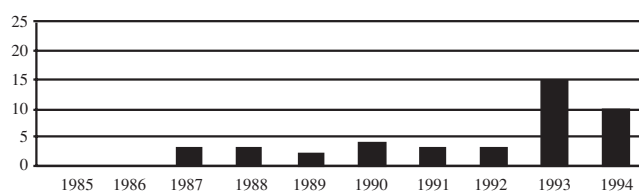
Slika 1. Broj objavljenih članaka splitskih autora citiranih u *Index Medicus* u razdoblju od 1985. do 1994. godine.

Figure 1. Number of papers by Split authors cyted in the *Index Medicus* in the 1985-1994 period.

U ovom osvrtu kao pokazatelj znanstvene produkcije upotrijebit će se broj znanstvenih radova splitskih autora citiranih u sekundarnim publikacijama - *Index Medicus* i *Current Contents* (*Life Sciences* i *Clinical Medicine*).

Index Medicus najstariji je biomedicinski indeks koji pokriva oko 3700 časopisa i oko 22000 knjiga i monografija.¹ Podaci prikazani na slici 1 dobiveni su pretraživanjem računalne baze podataka *Medline* koja pokriva *Index Medicus*. Za razliku od *Medline* baze podataka koja sažima samo biomedicinsku produkciju *Current Contents* u svojih 7 sekcija pokriva sva znanstvena područja.¹ Podaci prikazani na slici 2 dobiveni su pretraživanjem sekcija *Life Sciences* i *Clinical Medicine* koje su jedine relevantne za biomedicinska istraživanja.¹ Broj časopisa uključenih u

ove dvije baze podataka bitno se razlikuje. *Current Contents* sadrži manje časopisa izabranih na temelju brojnih kriterija od kojih je najvažniji faktor odjeka (*Impact factor*).¹



Slika 2. Broj objavljenih članaka splitskih autora citiranih u *Life Sciences* i *Clinical Medicine* sekcijama *Current Contents* u razdoblju od 1985. do 1994. godine.

Figure 2. Number of papers by Split authors cyted in *Life Sciences* and *Clinical Medicine*, sections of *Current Contents* in the 1985-1994 period.

Podaci prikazani na slikama 1. i 2. dobiveni su pretraživanjem spomenutih baza podataka upotrebljavajući Split u adresi autora kao ključnu riječ. Pregledom publikacija dobivenih pretraživanjem uočava se da su većinom objavljene u časopisima (uz rijetke iznimke) čiji je faktor odjeka ispod 0,5.²

U razloge ovako slabe produkcije nije teško proniknuti. Nataložene nepravilnosti u odnosu prema znanosti najbolje se uočavaju razmatranjem objektivnih pokazatelja. Dugogodišnja negativna selekcija i zanemarivanje kriterija vrsnosti razlog su ove situacije.²

Uklanjanje tih nepravilnosti bit će dug i bolan proces. Ključne smjernice na tome putu moraju biti motiviranje malobrojnih središta koji i u sadašnjem trenutku imaju kvalitetnu produkciju. Na žalost, takvih je središta vrlo malo. U Hrvatskoj se samo oko 7% istraživača pojavljuje u međunarodnim publikacijama.

Deprimirajuću sliku koju nam daju navedeni podaci donekle ublažuje činjenica nespornoga porasta broja publiciranih članaka u posljednjih nekoliko godina. Razlog nedvojbeno leži u stasanju Medicinskoga studija čiji radovi čine glavninu prikazanih.

LITERATURA

1. Lacković Z, Petrak J. Izoliranost naših časopisa. U: Lacković Z, Čečuk Lj, Buneta Z. ur. Mjera za znanost. Zagreb: Medicinska naknada, 1991.
2. Dujčić Ž, Rumboldt Z. Medical Education in Split: Periphery of Peripher? Croat Med J 1993;34:99-101.
3. Lacković Z. Who Needs Croatian Medical Journal. Croat Med J 1992;33:67-77.

PROFILAKSA INFEKCIJA HERPES VIRUSIMA POMOĆU CIJEPLJENJA PROPHYLACTIC TREATMENT OF HERPES VIRUS INFECTIONS BY VACCINATION

Miro Juretić, Ana Kandijaš

Potaknuti iznimno serioznim radom dr. Bradarića¹ glede liječenja infekcija herpes virusima, željeli smo se osvrnuti i na profilaksu radi potpunijeg sagledavanja ove problematike.

Aktivnu imunizaciju protiv varičela prvi put spominju Takahashi² i suradnici u Japanu prije dvadeset godina. Radilo se o živom, atenuiranom virusu varičela - soj OKA.

Sljedećih godina započela je šira primjena ovoga cjepiva na zdravu djecu u Japanu. Na početku nije bilo većega zanimanja, ali nakon pet godina od otkrića, ovo cjepivo postaje predmetom istraživanja u SAD, u djece oboljele od leukemije.³

Sadašnje cjepivo protiv varičela jest atenuirani živi virus, kultiviran pasažama na humanim diploidnim stanicama. Brojne studije koje su obuhvatile zdravu djecu, imunodeficientnu djecu, adolescente i odrasle seronegativne osobe koje predstavljaju rizičnu skupinu stanovništva potvrdile su sigurnost i dobar uspjeh zaštite postignute ovim cjepivom.⁴

Serokonverzija u zdrave djece iznosi 95 % nakon prve doze kroz više od šest godina.³ Dakle, cjepivo pruža visok stupanj zaštite za zdravu djecu, a u nepotpuno zaštićene djece postoje dokazi za djelomičan imunitet. U cijepljene djece oboljele od varičela, bolest je mnogo blaža, s nižom temperaturom i manje kožnih lezija. Najčešća nuspojava cijepljenja jest izbijanje varičeliformnog osipa (oko 50%), redovito blagog i s manje od deset kožnih lezija.⁴ Druga klinička reakcija jest vrlo blaga bol na mjestu uboda. Ostvarena je učinkovita zaštita od prirodne infekcije u 90% cijepljenih, što je dokazano dvostruko slijepim pokusima.⁵ Intenzivno se radi na uključivanju cjepiva protiv varičela u kombinirano MoRuPa cjepivo.

Poseban problem jesu imunodeficientna seronegativna djeca oboljela od leukemije kojima je ponajprije i namijenjeno ovo cjepivo. Serokonverzija nakon prve doze postiže se u oko 80-85% slučajeva te se preporučuje dvostruka doza da bi se polučio rezultat viši od 90%.⁵ Oni koji i obole od varičela, prebole ih u znatno lakšem obliku. Pojava neželjenih reakcija šest tjedana

nakon cijepljenja značajno je veća nego u zdrave djece. Najčešća je pojava varičeliformnog osipa koji se javlja u 50 % cijepljenih, mjesec dana nakon cijepljenja.⁵ Poznato je da je prenosivost prirodnoga virusa vrlo velika (do 90%), dok je prenosivost vakcinalnog virusa znatno manja. Postotak pojave oboljenja prilikom kućnog kontakta cijepljenih iznosi oko 13%, ali tada je dobivena bolest blagog, modificiranog oblika.⁵ Postoje dokazi da je širenje varičela s cijepljene djece oboljele od leukemije na zdravu djecu ograničeno samo na slučajeve s osipom i u izravnoj je pozitivnoj korelaciji s brojem kožnih lezija.

Seronegativne odrasle osobe također se smatraju visoko rizičnom skupinom za ozbiljniji tijek varičela u odnosu na zdravu djecu. Njihovi imunološki odgovori slični su onima u djece oboljele od leukemije, ali stupanj postignute zaštite je niži. Pokazalo se da su i njima potrebne dvije doze cjepiva kako bi se postigla serokonverzija veća od 90%. Varičeliformni osip pojavio se u 10% cijepljenih, što je nešto više nego u zdrave djece, ali manje nego u oboljelih od leukemije. Postotak izbijanja varičela kod kućnog kontakta iznosi 30%, što je više nego u cijepljene djece. U 75% cijepljenih protutijela su prisutna i do šest godina.⁶

Jedan od najvećih problema cjepiva protiv varičela odnosi se na mogućnost da virus izazove latentnu infekciju koja bi eventualno rezultirala kasnijim zosterom. Incidencija pojave zostera nije povećana u zdrave cijepljene djece u usporedbi s prirodnim virusom. Međutim, u djece oboljele od leukemije, zapažen je veći postotak zostera nakon cijepljenja, ali još uvijek s nižom incidencijom nego nakon prirodnih varičela. Postotak zostera u cijepljenih osoba oboljelih od leukemije iznosi 2%, dok u osoba koje su preboljele prirodne varičele iznosi 15-25%. Postotak zostera u odraslih cijepljenih osoba iznosi 0,4%.³ Relativni rizik za razvoj zostera je znatno viši u onih osoba u kojih se nakon cijepljenja pojavio osip. O kvantitetu kožnih lezija ovisi koliko će vakcinalni virus prijeći u korjenske ganglije i tu se primiriti. Reaktivacija uslijedi zbog sniženja stanične imunosti, ali vjerojatno i drugih čimbenika.

Uspješno antivirusno liječenje varicela uvedeno je u imunodeficijentnih bolesnika ranih osamdesetih godina. Aciklovir je danas nedvojbeno najbolji lijek za varicela. U zdrave djece primjenjuje se oralno, unutar 24 sata od izbijanja osipa, što rezultira manjim brojem kožnih lezija i kraćim febrilitetom, premda se ova djeca ne vraćaju u školu ranije od djece koja su primila placebo. Oko 20% cijepljene imunodeficijentne djece liječi se oralnim ili intravenskim aciklovirom kako bi se smanjio osip i febrilitet, a primjenjuje se u slučajevima gdje se razvije više od pedeset kožnih lezija.³ Uspješna terapija aciklovirom vjerojatno ne isključuje potrebu za cijepljenjem.

Imunoprofilaksa varicela započela je pasivnom imunizacijom sa standardnim gama-globulinom od ekspozicije. Ova zaštita pokazala se vrlo nesigurnom, samo po koji put bi se bolest ublažila. Danas se primjenjuju imunoglobulini dobiveni iz seruma rekonvalescenta nakon herpes zoster (tzv. zosterimunoglobulini ili ZIG) ili iz seruma odraslih ljudi u kojih je dokazano da posjeduju veće količine protutijela protiv herpes virusa varicela. Tako dobiveni imunoglobulin naziva se varicela-zoster imunoglobulin (VZIG). Imunoprofilaksa primjenom VZIG-a vrlo je uspješna, ali je najskuplja i često nepristupačna. Trajanje

zaštite je kratko te nakon toga ostaje i dalje mogućnost nove infekcije. Međutim, ako se želi privremeno i potpuno suzbiti pojava varicela npr. u neimunizirane djece sa sigurnim kontaktom, u trudnica i u seronegativnih odraslih osoba pod imunosupresivnom terapijom, najprikladnija je primjena VZIG-a.⁶

Cijepljenje atenuiranim živim cjepivom protiv varicela jedino je sredstvo koje primijenjeno rutinski u zdrave djece može eliminirati kasniju mogućnost prirodnih varicela u djece s jatrogenom imunodeficijencijom. Na taj način smanjuje se potreba za posebnim cijepljenjem djece oboljele od leukemije. Cijepljenje imunodeficijentne djece je uspješno, a ostaje problem mogućeg znatno češćeg zoster prouzročeneog vakcinalnim virusom. Cjepivo protiv varicela već se primjenjuje u Japanu, Koreji i nekim europskim zemljama, gdje je već cijepljeno blizu milijun zdrave djece. Idućih godina očekuje se njegovo uvođenje i u SAD za rutinsko cijepljenje zdrave djece radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta.

Budućnost ovoga cjepiva nazire se u kombinaciji s MoRuPa, u kvadrivalentnome cjepivu koje je dalo odličan imunološki odgovor na sva četiri antigena.

LITERATURA

1. Bradarić N. Infekcije herpes virusima: profilaksa i liječenje. *Med An* 1993;1-2:105.
2. Ajan N. Vaccination against varicella. *Vaccination Pasteur Mérieux* 1992;143-4.
3. Gershon A. Varicella Vaccine: Still at the Crossroads. *Pediatrics* 1992;90(N. 1):144.
4. Marwick CH. Vaccine against varicellae is expected about 1993. *JAMA* 1992;(V.):851-2.
5. Gershon A, Larussa PH, Hardy I, Steinberg SH, Silverstein S. Varicella Vaccine: The American Experience. *JID* 1992;166 (Suppl 1):63.
6. Juretić M. Novije mogućnosti pasivne i aktivne imunizacije za neke infektivne entitete. *Pedijatrijska škola, VI seminar* 1988;106.

Zussman R.: INTENSIVE CARE. MEDICAL ETHICS AND THE MEDICAL PROFESSION

(Intenzivna skrb. Medicinska etika i zdravstvena profesija). Chicago-London: University of Chicago Press, 1992. Tvrdo ukoričeno, 252 stranice, 8 slika, cijena US \$ 29.95

Naslov bi mogao zavarati: riječ je jedino o rezultatima bolničkog istraživanja o razrješavanju etičkih dilema u jedinicama intenzivne skrbi, dok o dijagnostičko-terapijskim nedoumicama nema govora.

Robert Zussman, sociolog iz New Yorka (Columbia University), boravio je dakle kao terenski istraživač u razdoblju od 1985. do 1989. godine u dvije takve jedinice. Jednu matičnu bolnicu nazvao je pseudonimom Outerboro (u državi New York), a drugu Countryside (u državi Massachusetts). Jedinice intenzivne skrbi imale su za vrijeme ovog istraživanja 14 (Outerboro), odnosno 22 kreveta (Countryside). Podaci su dobiveni intervjuiranjem liječnika, sestara, bolesnika i njihovih obitelji, bilježenjem rasprava pri vizitama te uvidom u medicinsku dokumentaciju. Rezultati su zanimljivi u prvom redu stoga što pokazuju održavanje teorije (općih zasada) u dnevnoj praksi (tj. prigodom rješavanja od slučaja do slučaja), ne zanemarujući utjecaj socijalne sredine (članovi obitelji bolesnika, drugi zdravstveni radnici, specifična mikroklima "bolnice u bolnici").

Niz utvrđenih stavova zdravstvenih radnika, bolesnika i članova njihovih obitelji u očekivanim je granicama. Pokazano je da donošenje kliničkih odluka ne ide po obrascu događaja, nego kontinuiranoga procesa, te da se liječničke ocjene češće temelje na provedbenim nego na vrijednosnim prosudbama (npr. izraz "DNR" tj. "do not resuscitate", kao vrijednosni sud bolesnika, često se zamjenjuje izrazom "CNR", tj. "can not resuscitate", kao tehnička procjena izvedivosti). Razmatra se razlika između ustezanja (withholding) i oduzimanja (withdrawing) terapijske intervencije: nije npr. isto ako se terminalni bolesnik ne priključuje na respirator ili ako mu se respirator isključuje. Zanimljivo je da se većina zdravstvenih radnika lakše odlučila za ustezanje od agresivnijih intervencija.

Posebno je poglavlje posvećeno trijaži bolesnika za intenzivnu skrb. Sve su druge moralne dileme usredotočene mahom na dobrobit pojedinca, dok se u tom slučaju radi o izboru između dva ili više nerijetko

sličnih bolesnika. Često su nejasne granice između medicinskog graduiranja (bolesnik se uvijek može premjestiti iz jedinice ako je njegovo mjesto potrebnije drugom, ugroženijem), poštovanja redoslijeda dolaska ("prvi djevojci...") i uvažavanja socijalne vrijednosti pojedinaca (dob, društveni položaj i sl.). Kriteriji prijama očito se snižavaju pri većem broju praznih kreveta i podižu u obratnoj situaciji. Ipak, bolesnici koji konačno umru, u obje su bolnice zauzimali više kreveta i duže su bili zadržavani u jedinicama intenzivne skrbi od onih koji su nadvladali bolest i bili otpušteni svojim kućama.

Dobar dio rasprava iza svakog poglavlja (ukupno 15) bavi se dilemom između prava bolesnika (sudovi vrijednosti) i interesa odjela (sudovi provedbe i općeg dobra). Između dvije bolničke sredine, koje su bile predmet istraživanja, nisu opažene bitne razlike. Ipak, liječnici u Outerboro (bolnica s oko 1000 kreveta, od toga 14 u jedinici intenzivnog liječenja; bolesnici pretežno gradska sirotinja ili bogati privatnici) više su bili zaokupljeni produžavanjem života, čak i u očito infaustnih bolesnika, dok su liječnici u Countryside (oko 600 kreveta, od toga 22 intenzivna; bolesnici pretežito iz srednjih slojeva pučanstva) usredotočili svoju pažnju na što efikasniju primjenu ograničenih sredstava. Zanimljivo bi bilo vidjeti kakva su razmišljanja iz ovoga kruga dominantna u našoj sredini.

Šteta je što ovo zanimljivo štivo ne donosi gotovo nikakve kvantitativne podatke, npr. o postotnom učešću pojedinih sudova u konkretnim slučajevima, o razlikama među podskupinama zdravstvenih radnika, među bolesnicima i članovima njihovih obitelji i sl. Sociološka analiza bez takvih podataka ipak je u prvom redu esejiški prikaz koji je zanimljivo pročitati in otio, ali ne unapređuje naše operativne stavove, što bi mu trebao biti prioritetan zadatak.

Zvonko Rumboldt

I. Postdiplomski tečaj iz reumatologije**NOVOSTI U DIJAGNOSTICI REUMATSKIH BOLESTI
NEWS IN DIAGNOSIS OF RHEUMATIC DISEASES**

Split, 19.-23. travnja 1993. godine

Na inicijativu splitskog ogranka Hrvatskog reumatološkog društva, u Splitu je od 19. do 23. travnja 1993. godine održan I. postdiplomski tečaj iz reumatologije s temom "Novosti u dijagnostici reumatskih bolesti". Tečaj su zajednički organizirali Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju KBC Split (nekadašnja Bolnica za reumatske bolesti i rehabilitaciju "Splitske toplice", od 1. siječnja 1993. godine i integracije splitskih bolničkih kapaciteta nosi ime Odjela KBC Split) i Klinika za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju KB "Sestre milosrdnice" u Zagrebu, a svečano ga je otvorio pročelnik Odjela za zdravstvo i socijalnu skrb općine Split mr. sc. Joško Kalilić.

Tema tečaja je bila "Novosti u dijagnostici reumatskih bolesti", s posebnim osvrtom na nove dijagnostičke kriterije i radiološku dijagnostiku reumatskih bolesti, a navedene su teme polaznicima tečaja izlagali prof. dr. Ivo Jajić, predstojnik Klinike za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju KB "Sestre milosrdnice", prof. dr. Stipan Janković (KBC Split) i mr. sc. Kristina Potočki, (KBC Rebro Zagreb) s Katedre za radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U 22 sata predavanja, raspoređena u četiri radna dana, upriličen je i praktični rad od 8 sati uz prezentaciju pojedinih kliničkih entiteta i rad s bolesnicima, na zadovoljstvo i korist svih nazočnih kolega. Praktični dio tečaja organizirali su liječnici Odjela za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju KBC Split.

Želeći nadoknaditi nedostatak edukacije iz područja reumatologije, što je bila i svrha održavanja ovog tečaja, na skup su pozvani liječnici, fizijatri i radiolozi s područja cijele južne Hrvatske. Odaziv je bio očekivano velik, pa je na tečaju bilo nazočno 20 liječnika iz Dubrovnika, Vele Luke, Makarske, Imotskoga, Omiša, Hvara, Trogira i Splita, koji su angažiranošću i zanimanjem za prezentirane teme pridonijeli uspješnosti skupa. Brojne novosti iz domene kliničke i laboratorijske dijagnostike reumatskih bolesti, te bogatstvo dijagnostičkih i kazuistike pripremljene za polaznike tečaja uz visoku stručnost

predavača pridonijeli su brojnim novim spoznajama polaznika tečaja koji će ih sutra primijeniti u svakodnevnoj praksi.

Da sve ne ostane na znanstveno-stručnom radu, pobrinuli su se ljubazni domaćini tečaja, organizirajući za sudionike društvene aktivnosti uz bogat stol, zabavu i pjesmu, što je pridonijelo ugodnom boravku u Splitu i dobroj atmosferi tijekom radnoga dijela tečaja.

Brojnost sudionika i visoka stručna razina predavača te provedena anketa među polaznicima tečaja ukazuju na nužnost ovakvih i sličnih tečajeva za trajnu izobrazbu liječnika na području južne Hrvatske. Naime, teška materijalna situacija našega zdravstva te neprilike zbog izoliranosti ovoga dijela Hrvatske onemogućavaju nazočnost liječnika iz južne Hrvatske na sličnim skupovima (stručni sastanci, tečajevi, simpoziji...) koji se organiziraju u Zagrebu. To je i motiv više za organiziranje sličnih skupova koji će evaluirati teme iz reumatologije u Splitu, a na čemu će naš ogranak Hrvatskog reumatološkog društva ustrajati i ubuduće, na dobrobit naših bolesnika i korist svih liječnika koji se bave reumatologijom.

Predsjednik splitskog ogranka
Hrvatskog reumatološkog društva

Tonko Vlak

Prof. dr. JEROLIM BAKOTIN
(1945.-1994.)

Prof. dr. Jerolim Bakotin rođen je 20. 10. 1945. godine u Kaštel-Sućurcu. Gimnaziju je završio 1964. godine u Splitu, a Medicinski fakultet 1970. godine u Zagrebu.

Kao liječnik opće prakse radio je u Domu željezničara u Kninu, a od 1973. god. na Odjelu za patologiju i citologiju OB Split. Godine 1974./75. upisuje postdiplomski studij Medicinske citologije, a 1977. godine magistrira s temom "Klasifikacija limfosarkoma i retikulosarkoma". Iste godine završava specijalizaciju Patološke anatomije. Godine 1980. doktorira s temom "Istraživanje odnosa nekih morfoloških karakteristika raka dojke žene i aksilarnih limfnih čvorova", a 1981. godine održava habilitacijsko predavanje s naslovom "Klasifikacija malignih ne Hodgkin limfoma".

Godine 1984. imenovan je u znanstveno-nastavno zvanje docenta, a godine 1988. u postaje izvanredni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 1989. postaje član Hrvatske medicinske akademije, a 1990. godine predsjednik udruženja Adriatic Society of Pathology.

Bio je istinski utemeljitelj Pato-anatomskog zavoda, a nezaobilazan je i njegov doprinos u nastojanjima da Opća bolnica Split preraste u Klinički bolnički centar.

U svojstvu rukovoditelja odjela obavljao je velik opseg stručnih poslova vodeći posebno računa o kliničko-patološkoj suradnji.

Organizirao je nastavu iz patologije na Medicinskom studiju u Splitu. Tijekom njegova nastavnoga rada studij u Splitu doživljava uspon i povećanjem broja studenata raste i potreba za sve složenijom i zahtjevnijom organizacijom i izvođenjem nastave. Na tom području trošio je golemu energiju i znanje na korist budućih liječnika i njihovih bolesnika.

Unatoč svim stručnim i nastavnim obvezama ostavio je dubok trag na znanstveno-istraživačkome polju. Iako praktično sam na istaknutome položaju, dao je velik doprinos u okviru publicistike, stručnih sastanaka i kongresa. Baš zbog višestrukih aktivnosti bio je veoma cijenjen ne samo u krugu zdravstvenih radnika Splita nego i mnogo šire u svojoj domovini, pa i u inozemstvu, gdje su njegova dostignuća primana s velikom pozornošću.



20. 10. 1945. - 27. 10. 1991.

Bio je čovjek istančana humora koji ga nije napuštao ni u najtežim trenucima bolesti. I pjesmi je bio posebno privržen, svojim tenorom uveseljavao je odjelske proslave, a posebno su ga radovali nastupi u netom osnovanom Zboru splitskih liječnika.

Napustio nas je u trenutku kada je Patoanatomski zavod pod njegovim vodstvom započeo raditi na način kakav je bio zamislio i oživotvorio. To je bio trenutak kada je kao stručnjak i kao čovjek mladom naraštaju specijalista i specijalizanata mogao i želio pružiti najviše.

Šimun Anđelinović

UPUTE AUTORIMA

“Hrvatski medicinski anali“ poglavito su namijenjeni liječnicima opće medicine i specijalistima različitih grana medicine, ali i znanstvenim radnicima iz područja temeljnih medicinskih znanosti. Svi radovi podliježu recenziji i svrstavaju se u sljedeće kategorije: izvorni znanstveni članak (original scientific paper), stručni članak (professional paper), pregledni članak (review), prethodno saopćenje (preliminary communication) i izlaganje sa znanstvenog skupa (conference paper). Osim toga “Hrvatski medicinski anali“ objavljuju varia (prikaze knjiga, stručne obavijesti, novosti iz medicine, pisma uredništvu i drugo). Radovi se šalju glavnom uredniku “Hrvatskih medicinskih analiza“ doc. dr. sc. D. Ljutić, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, Split, tel. (021) 515-055/264.

Čitav članak treba redakciji uputiti u tri primjerka (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan na bijelom, kvalitetnom papiru, dimenzija A4, u dvostrukom proredu, najviše 30 redaka na jednoj stranici. Na lijevoj strani, gore i dolje treba ostaviti slobodan rub širok 4 cm, a s desne strane 2,5 cm.

Izvorni znanstveni članak, stručni članak i pregledni članak mogu imati do 15 tipkanih stranica (“kartica”), prethodno saopćenje i izlaganje sa znanstvenog skupa do 6 kartica, zajedno sa svim priložima (tablice, grafikoni, slike, literatura i drugo). Rad za rubriku Stručni podsjetnik neka ne prelazi pet kartica.

Sve mjerne jedinice moraju se navoditi u SI sustavu. Iznimno se vrijednosti tjelesne temperature izražavaju u stupnjevima Celzijevim, a vrijednosti krvnog tlaka u milimetrima žive. Naslov članka, što kraći i jasniji, treba biti tipkan na posebnom listu papira, s imenima autora (punim imenom i prezimenom). Autori također sugeriraju skraćeni naslov članka od 40 slova. Ukoliko je moguće, tekst rada, treba podijeliti na Sažetak, Uvod, Metode, Rezultati, Rasprava, Zaključak i Literaturu.

Sažetak rada se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. On mora sadržavati bitne činjenice koje se iznose u radu (kratak prikaz problema, metodu rada, najbitnije rezultate i osnovne zaključke).

Sažetak na engleskom jeziku (summary), besprijekoran i stručan, piše se također na posebnom papiru, a sadržava i naslov članka na engleskom jeziku. Po sadržaju je jednak sažetku na hrvatskom jeziku. Neprevedene i neispravno prevedene sažetke Redakcija će dati lektoru za engleski jezik na trošak autora.

Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak, ispod teksta, treba, navesti 3-10 ključnih riječi (na hrvatskom i engleskom jeziku) koje su karakteristične za sadržaj rada. Preporuča se koristiti riječi poglavito s liste Index Medicusa.

U *uvodu* - treba jasno označiti cilj rada uz samo neophodne citate iz literature, bez opširnih pregleda.

Metode - opisati jasno metode, aparaturu i postupak tako da se omogućiti drugim autorima da reproduciraju rezultate. Treba dati reference za uobičajene metode, zatim reference i kratki opis za metode koje su manje poznate i opisati detaljno nove ili modificirane metode uz navod kada se mogu primjeniti i evaluaciju njihove ograničenosti. Precizno identificirati sve lijekove i kemikalije s generičkim imenom, doziranjem i načinom primjene. Ne navoditi imena bolesnika, inicijale niti bolnički broj.

Rezultati - prikazati u logičnom slijedu u tekstu s tablicama i ilustracijama. Ne ponavljati u tekstu podatke iz tablica ili slika. Naglasiti i sažeti samo važne opservacije.

Rasprava - naglasiti nove i važne aspekte studije te zaključke. Ne ponavljati u detalje podatke iz “Rezultata“. Usporediti rezultate s ostalim relevantnim studijama. Mogu se postaviti nove hipoteze, ali se mora jasno naglasiti da se radi o hipotezama.

Svaku tablicu treba istipkati na posebnom papiru, bez okomitih linija. Tablica mora imati redni broj i naslov. Treba izbjegavati okomite naslove stupaca, a također i kratice (osim uobičajenih mjernih jedinica). Tablice ne smiju biti velike, jer inače ne mogu doći na odgovarajuće mjesto prigodom slaganja, bolje ih je podijeliti u dvije ili tri. U tekstu članka treba označiti mjesto gdje dolaze tablice- ako se uz tablice javljaju nestandardne kratice potrebno ih je objasniti u fusnoti. Preporuča se broj tablica i slika svesti na najviše desetak.

Slike, crno-bijele ili u koloru, moraju biti čiste i kontrastne, tekst u njima mora biti vidljiv i kod smanjenja na polovinu veličine. Na poledini slike olovkom treba označiti njezin arapski broj, prve dvije riječi naslova rada (bez imena autora), te okomitom strelicom označiti gornji rub. Grafikone i crteže treba crtati na bijelom tehničkom papiru (hamer) formata A4, a na poledini označiti jednako kao slike. Prilažu se u originalu (ne fotokopija niti fotografija). Tehnička dorada slika i grafikona, ukoliko je potrebna, vrši se na teret autora. Tekst uz slike, grafikone ili crteže (“legenda“) treba tipkati na posebnom papiru, prema svom rednom broju. U tekstu članka treba označiti mjesto gdje se približno treba nalaziti slika, crtež ili grafikon.

Naslove i legende uz tablice i slike treba napisati i na engleskom jeziku. Tekst na engleskom mora biti identičan hrvatskom.

Popis literature piše se na posebnom papiru, s rednim brojem prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Navesti sve autore ako ih je šest ili manje, odnosno samo prva tri uz naznaku “i sur “. ako ih je sedam ili više.

Način citiranja literature uz primjere:

- Standardni članak u časopisu:
Tukić A, Mirić D, Barbir Ž. Osobitosti sportskog srca i diferencijalno-dijagnostičke teškoće. *Med An* 1987; 13:63-73.
- Skupina autora:
Ad Hoc Committee Report Systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1975; 111:1630-6.
- Bez autora:
Anonimno. Coffe drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br J Med* 1981; 283:628.
- Suplement časopisa:
Dodig G, Stivičević V, Uglešić D. Analiza nekih etioloških odrednica shizoafektivne psihoze. *Med An* 1987; 13(Suppl 1):51-8.
- Časopis označen prema broju:
Tschen JA, Goldberg LH, McGavran MH. Carcinosarcoma of the skin. *J Cutan Pathol* 1988; 15(Feb):31:5
- Knjige i monografije:
Autor (i) pojedinci:
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

7. Urednik:
Dausset J, Colombani J, ur. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgard, 1973: 12-8.
8. Poglavlje u knjizi:
Zambal Z. Tumori kože. U: Kogoj F i sur. *Bolesti kože*. Zagreb: JAZU 1971: 893-954.
9. Zbornik radova:
Hubner KF, Andrews GA, Lushbaugh CC, Tompkins E. A follow-up program for persons irradiated in radiation accidents. Proc. IAEA symp. handling radiation accidents. Vienna. 1977; 57-69.
10. Monografija u seriji:
Hunninghake GW, Gadek JE Szapei SV i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. *Cultured human cells and tissues in biomedical research*. New York: Academic Press, 1980; 54-6. (Stoner GD, ur. *Methods and perspectives in cell biology*; vol 1).
11. Agencijska publikacija:
Ranofsky AL. *Surgical operations in short-stay hospitals: United States - 1975 Hyattsville, Maryland: National centre for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS)78-1785. (Vital and health statistics); series 13; no 34*.
12. Disertacija ili magisterij
Banović I. Hemodinamika uteroplacentarne cirkulacije krvi u normalnoj i ugroženoj trudnoći i utjecaj tokolize u trudnoći na uteroplacentarnu cirkulaciju krvi. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1983. 168 str. Disertacija.
13. Novinski članak:
Šelamov S. Pomoć - Prvoj pomoći. *Slobodna Dalmacija* 1988, ožujak. 13407:5.
14. Članak iz magazina:
Roucché B. *Annals of medicine: the Santa Clara culture*. The New Yorker 1971 Sep 4:66-81.
Ako rad nije izvorno pročitan, navode se ime autora i naslov rada, a zatim stavlja riječ cit. te se navodi ime autora i svi podaci o članku u kojem je citiran rad prvog autora. U popisu literature treba izbjegavati: sažetke ili tvrdnje "neobjavljeni podaci", "usmeno saopćenje", "pismeno saopćenje".
Časopise treba prikazivati skraćenicom koja se upotrebljava u Index Medicusu.
Na posebnom papiru svi autori potpisom potvrđuju da su rad vidjeli i odobrili za tisak. Uz rad treba priložiti izjavu da isti tekst nije već objavljen ili prihvaćen za tisak u drugom časopisu ili knjizi.
Na posebnom papiru potrebno je navesti podatke o autorima (puno ime i prezime, zvanje, specijalnost, akademski stupanj, funkcija, odjel-ustanova) s adresom autora na kojeg se Redakcija može obratiti.
Rad treba biti stilski dotjeran, u duhu hrvatskog jezika, pri čemu treba izbjegavati uporabu stranih riječi i skraćenica. Ukoliko se, da bi se izbjeglo češće ponavljanje nekog naziva, upotrebi skraćenica, onda treba tu skraćenicu navesti u zagradi kada se taj pojam prvi put spominje (ali ne u naslovu članka).
U rukopisu nije dozvoljeno cijele riječi kucati velikim slovima (verzalom), ni tekstu, ni u naslovu (osim u skraćenicama). Također, nije potrebno pojedine riječi podvlačiti crtom ili kucati rastavljenim slovima (spacionirano). Rukopis treba tipkati na stroju očišćenih slova i s dobrom vrpcom. Uvijek treba poslati prve strane teksta. Rukopise koji nisu napisani u skladu s Uputama, Redakcija će odmah vratiti autorima.
Redakcija može tražiti od autora dopune i izmjene sadržaja te jezične i stilske ispravke.

Prispjele radove Redakcija upućuje recenzentima anonimno. Ako recenzenti predlažu izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenata, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke.

Prvi otisak članka šalje se autoru na korekturu, a korigirani otisak treba vratiti u roku od tjedan dana.

Redakcija nije obvezatna radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopis i prilozi se ne vraćaju, a čitav materijal je vlasništvo Jedinice za znanstveni rad Kliničke bolnice Split.

Uputa autorima koji svoje tekstove obrađuju na računalo Redakciji časopisa HRVATSKI MEDICINSKI ANALI, preporučljivo je dostaviti tekstove koji su obrađeni na računalo. Pritom je potrebno pridržavati se sljedećih pravila: 1. Tekstovi se mogu obrađivati na Apple Macintosh računalima u tekst procesorima Microsoft Word 5.0 (opcijske verzije 3.0 ili 4.0), MacWrite ili Teach Text. Ako se radi na PC računalo, mogu se upotrijebiti Word (za DOS ili Windows), WordPerfect, WordStar, ChiWriter i ostali procesori koji dopuštaju spremanje teksta u ASCII formatu. U ovom slučaju obvezno treba dostaviti i kopiju teksta u ASCII formatu.

U editoru nije potrebno slagati tekst, što znači da se rabi osnovni font (preporuka: Times 12), poravnavanje lijevo, jednostranski prored, bez Line i Page breaka, formata stranice A4.

Mogu se rabiti slova u superskriptu ili supskriptu, bold ili italic.

Naslovi, podnaslovi i slično također su poravnani lijevo, napisanim osnovnim fontom bold.

Tabulatori se ne smiju upotrebljavati.

Popis referenci potrebno je, držeći se pravila za pisanje referenci, složiti po redoslijedu i numerirati.

Bilješke (fusnote) ne treba upisivati, već se zvjezdicom u superskriptu naznači mjesto u tekstu gdje će one stajati. Sadržaj bilješke piše se na kraju teksta.

Stranice ne treba numerirati.

Opcije Header i Footer se ne rabe.

Grafikoni nastali obradom podataka na računalo mogu potjecati iz programa za tabelarna preračunavanja Excel (Macintosh ili PC verzija) i treba ih dostaviti redakciji kao samostalne datoteke. Uz grafikon obvezno treba dostaviti i izvorne podatke (koji se ne moraju prikazati u članku!).

Tablice je potrebno također dostaviti u samostalnoj datoteci. U tekstu treba naznačiti mjesto gdje će tablica biti smještena.

Slike se dostavljaju ili kao originalne (fotografije), s naznakom željenih dimenzija, ili računalo obrađene grafike u slijedećim formatima: PCX, TIFF, EPS (za PC), tj. PICT, TIFF, MacDraw, MacPaint, ChemDraw (za Macintosh).

Redakciji se tekstovi, tablice, grafikoni i slike obrađeni na računalo dostavljaju na disketama veličine: 3.5" (HD ili DD, u PC ili Mac formatu), ili na CD-u, prethodno formatiranim, zaštićenim od upisivanja, bez sadržaja drugih podataka, uredno obilježenim. Diskete i CD-i se vraćaju autoru.

15. Uz disketu, redakciji se dostavljaju i uredno ispisani tekst i sve tablice, grafikoni i slike.