




Acta

Medica

Croatia



Vol. 64 2010.
Broj 3
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 64 (3)
165-234 (2010)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,
Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors
Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council
Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupancić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 589; E-mail: amzh@htnet.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Lector
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisak – Printed by
ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia

Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 64 Br. 3 • Str. 165-234 Zagreb, srpanj 2010.
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

NAŠA ISKUSTVA S KOMPRESIJSKOM TERAPIJOM LIMFEDEMA

TANJA PLANINŠEK RUČIGAJ, VESNA TLAKER ŽUNTER i JOVAN MILJKOVIĆ¹

Klinika za dermatovenerologiju, Univerziteti klinički centar Ljubljana, Ljubljana i

¹*Klinika za dermatovenerologiju, Univerziteti klinički centar Maribor, Maribor, Slovenija*

Termin limfedem odnosi se na kronični progresivni edem, obično uda, zbog nedovoljnog protoka limfe. Može se pojaviti kao primarni poremećaj ili kao posljedica drugih uzroka, npr. nakon infekcija ili kirurškog zahvata. Najčešći uzrok limfedema u razvijenom svijetu je kirurški zahvat zbog karcinoma i/ili radioterapija. Dijagnoza se obično postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Međutim, u dvojbjenim slučajevima zlatni standard je limfoscintigrafija. Dostatna i rana kompresijska terapija i dobra suradljivost bolesnika temelj su postupaka kod limfedema. Nakon sažetog prikaza etiologije, patofiziologije i kliničkih stadija limfedema autori prikazuju svoja iskustva s kompresijskom terapijom limfedema. Dok nisu našli razlike između učinkovitosti kompresijske terapije u onkoloških u usporedbi s neonkološkim bolesnicima, kompresijske čarape III. razreda čini se da su učinkovite u većini slučajeva sekundarnih limfedema nogu. Međutim, kompresijske čarape III. razreda nisu zadovoljavajuće kao terapija održavanja kod primarnog limfedema nogu.

Ključne riječi: limfedem, patogeneza, kompresijska terapija

Adresa za dopisivanje: Tanja Planinšek Ručigaj, dr. med.
Dermatovenerološka klinika
Univerziteti klinički centar Ljubljana
Zaloška 2
1000 Ljubljana, Slovenija
e-pošta: t.rucigaj@gmail.com

UVOD

Limfedem je kronično progresivno oticanje dijela tijela, obično noge. Može se javiti nakon drugih bolesti ili kao izolirani proces (1). Limfedem se najčešće viđa na nogama, rijetko na gornjim udovima, a rjeđe na glavi ili trupu. Razvoj tog procesa može trajati nekoliko godina (2). Limfedem uzrokuje skupina patoloških stanja s kroničnim (>3 mjeseca) mekim tkivnim edemom uzrokovanim nakupljanjem međustanične tekućine bogate bjelančevinama (3). Do edema dovodi poremećaj ravnoteže između protoka limfe i kapaciteta limfatičke cirkulacije (kapilarna filtracija premašuje kapacitet limfatičke) (4). Proteinski sastojci statičke limfne tekućine mogu uzrokovati upalu i posljedičnu tkivnu fibrozu. U bolesnika s limfedemom koža iznad edema može postati poput popločene kamenom ili izgledati poput bradavica ili mahovine (5).

PATOFIZIOLOGIJA LIMFEDEMA

- Mehanička insuficijencija limfe (niski protok limfe). Smanjenje limfnog transporta i limfnu stazu uzrokuju anatomske anomalije, tj. limfatička hipoplazija ili displazija, funkcijska insuficijencija ili odsutnost limfatičkih zalistaka, poremećaj funkcije intrinzičke limfatičke kontraktilnosti ili fibroza limfnih čvorova kao i ponavljajuće infekcije, opekline ili opetovane alergijske reakcije (1).
- Dinamička limfatička insuficijencija (povećani limfni protok). U stanjima kao što su ciroza jetre, nakon duboke venske tromboze, u nefrotičkom sindromu ili enteropatiji, limfedem se može razviti zbog povećane kapilarne filtracije s normalnim ili povećanim limfatičkim transportnim kapacitetom.
- Dinamičko-mehanička limfatička insuficijencija

i kod povećane ekstrasvazacije kapilarne tekućine i kod smanjenog limfatičkog transportnog kapaciteta.

Nakupljena međustanična tekućina je bogata bjelančevinama plazme uključujući albumin (6), vodu, krvne stanice izvan krvnih žila i proizvode parenhimnih stanica uključujući hijaluron (1,7). Nakupljanje tekućine bogate bjelančevinama povećava međustanični onkotski tlak dovodeći do daljnjeg nakupljanja tekućine. Kao posljedica dolazi do kronične limfne staze, povećanja broja keratinocita, makrofaga, fibroblasta i adipocita (8). Edematozno

tkivo mnogih bolesnika pokazuje promijenjena kolagena vlakna, povećanje bazične tvari i brojne upalne stanice (9). Kada zakažu svi kompenzacijski mehanizmi dolazi do supkutane fibroze zahvaćenog tkiva i manifestnog limfedema, što dovodi do oštećenja pokretljivosti (6).

UZROCI LIMFEDEMA

Etiopatogenetski se limfedem klasificira u primarni i sekundarni oblik. Najčešći uzroci prikazani su u tablici 1 (5).

Tablica 1

Najčešći uzroci limfedema

Primarni limfedem	Sekundarni limfedem
<p>Kongenitalni limfedem (postoji pri rođenju ili unutar prve 2 godine života)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kongenitalna aplazija duktusa toracikusa • Hipoplazija perifernih limfnih žila • Kongenitalne anomalije abdominalnih ili torakalnih limfnih žila • Nasljedno (Milroy-Nonne) autosomno dominantno; uzrokovano mutacijama VEGFR3 (FLT4) u nekim obiteljima • Turnerov sindrom • Noonov sindrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentne infekcije, npr. erizipel, limfangitis, celulitis • Parazitske infekcije, npr. filarijaza, odstranjenje limfnog čvora, npr. kod melanoma ili raka dojke • Maligna opstrukcija, npr. limfom, Kaposijev sarkom, retroperitonijski sarkom • Ozljeda zračenjem • Kirurške ekscizije, npr. mastektomija, prostatektomija • Akne vulgaris i rozacea (sredina lica) • Granulomatozne bolesti • Trauma
<p><i>Lymphoedema praecox</i> (javlja se oko puberteta)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasljedni (Meige; sindrom limfedema-distihijaze; sindrom žutih noktiju) – autosomno dominantno, uzrokovano mutacijama FOXC2 u nekim obiteljima • Sindrom hipotrihoza-limfedem - teleangiektazija – autosomno dominantni ili recesivni; uzrokovan mutacijama SOX18 	
<p><i>Lymphoedema tardum</i> (javlja se nakon dobi od 35 godina)</p>	

PRIMARNI LIMFEDEM

Primarni limfedem može biti prirođeni i sporadični. Edem nastaje zbog limfovaskularnih ili limfonodularnih anomalija. Klinički se može prikazati kao jednostrani ili obostrani edem donjih i/ili gornjih udova, genitalni ili čak facijalni edem (10).

Edem može postojati pri rođenju ili se javiti prije 2. godine života (kongenitalni limfedem). U oko 94% slučajeva primarni se edem javlja u mladoj dobi, prije 35. godine, obično oko puberteta (*lymphoedema praecox*). Žene su zahvaćene 10 puta češće od muškaraca, vjerojatno zbog utjecaja estrogena (3). Edem je obično jednostran, u većini bolesnika zahvaća potkoljenu i stopalo (3,4). Primarni limfedem rijetko se pojavljuje nakon 35. godine života (*lymphoedema tardum*) (11). Odnos žena prema muškarcima je 8,5:1. Nasljedni limfedem,

tj. Milroyeva bolest (kongenitalna, MIM 153100) i Meigeov limfedem (kasni početak, MIM 153200) povezivalo se s mutacijama gena koji kodiraju vaskularni endotelni receptor faktora rasta 3 odnosno *forkhead* obiteljski transkripcijski faktor C2. Opisani su i kompleksniji obiteljski sindromi s limfedemom. Hennekamov sindrom, autosomni recesivni poremećaj, karakterizira limfedem donjih udova, intestinalna limfangiektazija i anomalije lica. Njolstadov sindrom kombinira limfedem okrajina i lica s kongenitalnim plućnim bronhiektazijama, u nekim slučajevima s fetalnim hidropsom. Aagenasov sindrom kombinira limfedem s infantilnom kolestazom (3-5,12-14).

Limfedem se može pojaviti uz prirođene vaskularne anomalije, npr. Klippel-Weber-Trenaunayev sindrom ili sindrom hipotrihoza-limfedem-teleangiektazija (10).

SEKUNDARNI LIMFEDEM

Sekundarni limfedem je znatno češći od primarnog. Kod sekundarnog limfedema poremećaj funkcije limfe nastaje zbog drugih uzroka, kao što su infekcije, kirurški zahvati, postradijacijska fibroza i primarni ili metastatski tumori što uzrokuje limfatičku opstrukciju (14,15).

Vodeći uzrok sekundarnog limfedema u tropskim i nerazvijenim zemljama je filarijaza, infekcija crvom (nematod). Limfatičku filarijazu uzrokuje *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* ili *Brugia timori*. Infekcija se prenosi komarcima i drugim artropodima. Odrasli se crvi smještaju u limfatičkim vodovima ili limfnim čvorovima, gdje uzrokuju limfatičku dilataciju i zadebljanje žilnih stijenki s posljedičnom fibrozom, limfnom opstrukcijom i limfedemom (tropska elefantijaza) (3,16).

Glavni uzroci sekundarnog limfedema u razvijenom svijetu su kirurški zahvati i terapija zračenjem zbog raka (npr. dojke i karcinoma zdjelice, melanoma, raka glave/vrata, Kaposijev sarkom). Limfedem se može pojaviti čak 30 godina nakon intervencije. Zbog povećanog preživljavanja raka povećava se i učestalost limfedema (3,15). Premda

rijetko, limfatički tumori (npr. limfom, sarkom) mogu također uzrokovati limfedem, iako rijetko.

Kod erizipela beta-hemolitički streptokoki prodiru u kožu kroz manje defekte i uzrokuju kožnu infekciju kao i površinski limfangitis s trombozom i sklerozom limfatičkog tkiva. Ponavljani erizipel može dovesti do ireverzibilne opstrukcije limfnog protoka s posljedičnim limfedemom (17,18).

Podokonioza je endemski oblik limfedema koji uzrokuju čestice silicijeve prašine koje ulaze u kožu i oštećuju limfni sustav osoba koje hodaju bosa (4).

O ostalim mogućim uzrocima sekundarnog limfedema mišljenja su oprečna, npr. druge infekcije, starija dob, pretilost, arterijska hipertenzija ili dugotrajni letovi (15,19).

SEKUNDARNI LIMFEDEM U ISPITIVANIH BOLESNIKA

Tijekom razdoblja od 2002. do 2007. godine na Dermatovenerološkoj klinici u Ljubljani liječili smo 37 onkoloških i 23 neonkološka bolesnika s limfedemom II. stadija. Detalji su sabrani u tablicama 2 i 3.

Tablica 2

Ispitivani onkološki bolesnici s limfedemom

Broj bolesnika: 37 (35 žena, 2 muškarca)
Srednja dob pri intervenciji (operacija, terapija zračenjem): 51,48 (raspon 26-77) god.
Uzroci limfedema: <ul style="list-style-type: none"> • Ca uteri – histerektomija: 15 bolesnica • Ca uteri – histerektomija + radioterapija: 10 bolesnica • Ca prostate – operacija + radioterapija: 1 bolesnik • Maligni melanom – operacija + resekcija limfnog čvora • Sarkom - operacija • Ca vulve – operacija + radioterapija • Ca vulve – operacija + odstranjenje limfnog čvora • Ca mokraćnog mjehura – operacija + radioterapija
Sedam od tih bolesnika imalo je kasnije 23 epizode erizipela (s prosječnim trajanjem edema od 8 godina)
Edem se razvio: <ul style="list-style-type: none"> • odmah nakon erizipela u 13 (35,14%) bolesnika • 2,7 godina (raspon 1 mjesec – 13 godina) nakon erizipela u 24 (64,86%) bolesnika
Prvi dolazak u ambulantu: <ul style="list-style-type: none"> Odmah nakon razvoja edema: 7 (18,92%) bolesnika 5,12 godina nakon razvoja edema (raspon 3 mjeseca – 29 godina): 30 (81,08%) bolesnika

Tablica 3

Neonkološki bolesnici sa sekundarnim limfedemom

Broj bolesnika: 23 (14 žena, 9 muškaraca)
Srednja dob u vrijeme nastanka oštećenja (operacija, ozljeda, erizipel): 51,65 (raspon 25-79) godina
Uzroci limfedema: <ul style="list-style-type: none"> • Ozljeda: 4 bolesnika • Operacija na nozi ili mokraćnom mjehuru: 6 bolesnika • Erizipel: 13 bolesnika
Šest od tih bolesnika imalo je kasnije 12 epizoda erizipela (s prosječnim trajanjem edema 10,12 godina)
Edem se razvio: <ul style="list-style-type: none"> • odmah nakon događaja u19 (82,61%) bolesnika • 0,81 godinu (raspon 1 mjesec – 2 godine) nakon događaja u 4 (17,39%) bolesnika
Prvi dolazak u našu ambulantu: <ul style="list-style-type: none"> Odmah nakon razvoja edema: 6 (26,09%) bolesnika 4,9 godina nakon razvoja edema (raspon 4 mjeseca –24,5 godina): 17 (73,91%) bolesnika

Stupnjevanje limfedema

Kliničko stupnjevanje limfedema prikazano je u tablici 4.

Tablica 4
Stupnjevanje limfedema

Stadij	Klinički nalaz	Stemmerov znak
0	Latentna faza – nema edema	Negativan
I.	Blagi edem	Negativan
II.	U početku: rupičasti edem; Dugotrajni: elastični edem	Pozitivan
III.	Jaki, ogromni edem, kožne promjene	Pozitivan

Latentni ili subklinički (0. stadij) edem može postojati mjesecima i godinama bez ijednog znaka poremećaja limfe. Događaji-okidači, npr. ubod insekta, fizički napor, ozljede ili operacije, upala ili zagrijavanje uda može uzrokovati samo manji edem stopala ili čak jaki edem uda, koji je ili reverzibilan ili može s dodatnim naprežanjem limfnog sustava napredovati u idući stadij. U I. stadiju edem je reverzibilan, blagi, preko noći spontano nestaje a uz kompresijsku terapiju i preko dana. Koža je glatka s malim rupicama. I. stadij može trajati nekoliko godina. Međutim, ako se ne liječi, prije ili kasnije prijeđe u kronični II. stadij. Tijekom II. stadija edem perzistira unatoč podizanju noge. U ranom stadiju, edem je još uvijek rupičast, kasnije prestaje biti rupičast, postaje elastičan. Kožu se osjeća tvrdom, fibrotičkom. Taj se stadij ne može spontano povratiti bez terapije. Tijekom III. stadija, koji se naziva i elefantijaza, edem je ogroman. Koža pokazuje trofičke promjene (fibroza, hiperkeratoze, papilomatoza, hiperpigmentacije, limforeja, ulceracije) i sklona je bakterijskim i gljivičnim infekcijama.

Odgovarajućom se terapijom stanje može tek djelomično popraviti. Ponekad se može razviti vrlo maligni limfangiosarkom (1-3,15).

Bol može postojati tijekom svih stadija. Može ga uzrokovati rastezanje mekog tkiva, infekcija, tromboza, oštećenje živaca ili tumori (2).

Limfedem se može još klasificirati prema volumenu edema (minimalni, umjereni ili teški), prema brzini napredovanja (benigni, maligni tip) i prema lokalizaciji (distalni ili proksimalni tip).

Dijagnoza

Dijagnoza limfedema zahtijeva pomnu anamnezu i kliničku procjenu kao i isključenje drugih uzroka edema.

Anamneza bi trebala uključiti (1,2,15,20):

- obiteljsku anamnezu.
- trajanje i prethodnu terapiju edema;

- bol, umor, parestezije, smetnje pokretljivosti zahvaćenog uda;
- događaji koji su povod nastanka
- osobnu anamnezu o tumorima, njihovoj terapiji, komplikacijama nakon kirurškog zahvata;
- osobnu anamnezu o ozljedama, operacijama, infekcijama, kroničnoj insuficijenciji vena, dubokoj venskoj trombozi;
- osobnu anamnezu o malapsorpcijskom sindromu, bolesti štitnjače, kardiovaskularnoj bolesti, arterijskoj hipertenziji, reumatoidnom artritisu, prolaznoj pretilosti i edemu usnica, cerebrovaskularnoj bolesti, perifernoj arterijskoj bolesti, dijabetesu;
- prošlo i sadašnje uzimanje lijekova, alergije;
- zanimanje, hobiji.

Klinička bi procjena trebala uključiti (1,2,15,20,21):

- izgled kože (suha, ljuskava, hiperkeratoza, papilomatoza, hiperpigmentacija, fibroza, limforeja, ulceracija, celulitis zahvaćene kože);
- procjenu edema (meki/tvrđi ili elastični/neelastični);
- usporedbu promjera uda na nekoliko točaka (pri gležnju - 5 cm iznad donjeg ruba maleola, 10 cm iznad gornjeg i 10 cm ispod donjeg ruba patele);
- Stemmerov znak – dijagnostičku pretragu koja uključuje štipanje kože na gornjoj površini drugog nožnog prsta. Kod negativnog rezultata može se zahvatiti tanki nabor tkiva. Kod pozitivnog rezultata, karakterističnog za limfedem, na gornjoj površini drugog nožnog prsta se pri štipanju tkiva pojavi ravnina ili mala rupa;
- palpaciju limfnog čvora;
- pokretljivost edematoznog uda;
- prisutnost perifernih pulseva, varikoznih vena;
- pregled stopala i interdigitalnih prostora, urastanje noktiju.

Dijagnostički postupak

U nekim slučajevima limfedema, naročito u ranim stadijima, za potvrdu smetnji limfatičkog sustava ili za diferencijalnu dijagnozu mogu biti potrebne dijagnostičke pretrage. Zlatni standard prikazivanja u dijagnostici limfedema je limfoscintigrafija.

Postupak

Za sada nema dogovora o terapiji limfedema. Terapiju treba određivati individualno prema bolesnikovoj kliničkoj situaciji, anamnezi i bilo kojoj istodobno postojećoj bolesti, npr. karcinomu. Ciljevi terapije su smanjivanje edema, sprječavanje daljnjeg razvoja i sprječavanje komplikacija (npr. infekcije). Od presudne je važnosti bolesnikova suradljivost i ohrabrivanje bitnim dijelovima postupka.

Edem treba smanjiti što je prije moguće uporabom kompresijske terapije i/ili manualne limfne drenaže. Tijekom poboljšanja, za održavanje stanja poboljšanja potrebne su kompresijske čarape (tablica 5) (2,3,23,24,26).

Tablica 5

Kompresijska terapija limfedema prema stupnjevima

0. stadij	Smanjivanje edema: dugo-elastični povoji/kratko-elastični povoji Održavanje: kompresijske čarape II. razreda – povremeno
I. stadij	Smanjivanje edema: dugo-elastični povoji/kratko-elastični povoji i/ili manualna limfna drenaža Održavanje: kompresijske čarape II. razreda
II. stadij	Smanjivanje edema: kratko-elastični povoji i/ili manualna limfna drenaža Održavanje: kompresijske čarape III/IV. razreda
III. stadij	Smanjivanje edema: manualna limfna drenaža i/ili kratko-elastični povoji Održavanje: kompresijske čarape III/IV. razreda

Mišljenja i studije o medikamentnoj terapiji limfedema su kontroverzni. Invazivni pristupi su prikladni samo za manji broj pacijenata. Kirurški zahvat može uzrokovati daljnje oštećenje limfatičkog sustava i dovesti do ulceracija, fistula, nekroze kože i pogoršanja edema (3). Preporučene preventivne mjere uključuju mobilizaciju da se poboljša funkcija mišićne pumpe. Treba izbjegavati veliku vrućinu, hladnoću i traumau. Važan dio postupka je i odgovarajuća njega kože s ciljem sprječavanja infekcije (2).

NAŠA ISKUSTVA S KOMPRESIJSKOM TERAPIJOM LIMFEDEMA

Onkološki vs neonkološki pacijenti

Provedena je restrospektivna studija na 60 bolesnika sa sekundarnim limfedemom donjeg uda II. stadija da usporedimo učinkovitost kod onkoloških u odnosu na neonkološke bolesnike.

Detalji o pacijentima prikazani su u tablicama 2 i 3. Veličina limfedema ocjenjivana je mjerenjem obujma gležnja, 10 cm ispod donjeg ruba i 10 cm iznad gornjeg ruba patele, na početku i nakon terapije kratko-elastičnim povojima (Porelast®, Panelast®: Lohmann i Rauscher). Rezultati su prikazani u tablici 6.

Tablica 6

Prikaz bolesnika i smanjivanje limfedema nakon terapije kratko-elastičnim povojima u onkoloških i neonkoloških bolesnika

Skupina	Neonkološki bolesnici	Onkološki bolesnici
Broj bolesnika	23	37
Smanjenje obujma gležnja	12 %	8,3 %
Smanjenje obujma ispod patele	6,6 %	5,7 %
Smanjenje obujma iznad patele	3,6 %	6,9 %

Nakon završetka toga dijela studije, bolesnici su nastavili nositi kompresijske čarape oko jedne godine. Dodatna smanjenja opsega prikazana su u tablici 7.

Tablica 7

Dodatna smanjenja opsega limfedema nakon jedne godine nošenja kompresijskih čarapa

Skupina	Neonkološki pacijenti	Onkološki pacijenti
Broj bolesnika	23	37
Smanjenje opsega gležnja	5,5 %	4,8 %
Smanjenje opsega ispod patele	4,8 %	2,9 %
Smanjenje opsega iznad patele	5 %	2,6 %

Studija je pokazala da je kompresijska terapija kratko-elastičnim povojima nakon koje slijedi nošenje kompresijskih čarapa uspješno smanjila limfedem i u neonkoloških i u obe skupine bolesnika bez bitnih razlika između tih dviju skupina.

Učinkovitost kompresijske terapije u odnosu na trajanje i stadij limfedema

U restrospektivnoj studiji na skupini od 103 slučajeva edema donjeg uda bez prethodne kompresijske terapije pacijenti su podijeljeni u 9 skupina. Veličinu edema ocjenjivalo se mjerenjem obujma uda iznad gležnja, ispod donjeg ruba i iznad gornjeg ruba patele, na početku ispitivanja i nakon terapije kratko-elastičnim povojima (Porelast®, Panelast®: Lohmann i Rauscher). Rezultati su dani u tablici 8.

Tablica 8

Smanjenje opsega uda (iskazano kao % početne vrijednosti) nakon terapije kratko-elastičnim povojem, prikazano u odnosu na etiologiju, trajanje i stadij limfedema

Skupina	Primarni limf.	Sekund. limf.	Flebo-limf.	Limf. >5 god.	Limf. između 5-10 god.	Limf. <10 god.	Limf. st.I	Limf. st.II	Limf. st.III
Broj bolesnika	31	47	25	38	23	42	7	61	10
Gležanj	13,5 %	9,6 %	8 %	11,9 %	7,9 %	7,9 %	5,1 %	12,4 %	19,6 %
Ispod patele	9,9 %	6,1 %	5,5 %	8,1 %	5,1 %	5,4 %	2,6 %	9 %	15,4 %
Iznad patele	5,3 %	3,5 %	7,4 %	5,9 %	3,8 %	3,6 %	5,5 %	4,3 %	/

Limf – limfedem, gležanj – smanjenje obujma gležnja, - ispod patele – smanjenje obujma ispod patele, iznad patele – smanjenje obujma iznad patele

U ovoj je studiji kompresijska terapija s kratko-elastičnim povojima uspješno smanjila limfedem svih etiologija, stadija i trajanja.

Redovna naprama neredovnoj uporabi kompresijske terapije

U retrospektivnu studiju uključeno je 46 bolesnika s limfedemom II. i III. stadija. Rezultati nakon 2-godišnjeg nošenja kompresijskih čarapa III. razreda prikazani su u tablici 9.

Tablica 9

Promjena opsega uda (iskazano kao % početne vrijednosti) nakon redovnog u odnosu na neredovno nošenje kompresijskih čarapa III. razreda u bolesnika sa sekundarnim limfedemom u usporedbi s redovitim nošenjem u pacijenata s primarnim limfedemom

Skupina	Primarni limfedem	Sekundarni limfedem	
		Neredovno nošenje	Redovno nošenje
Br. bolesnika	14	9	23
Kompresijske čarape – III. razred	Redovno nošenje	Neredovno nošenje	Redovno nošenje
Gležanj	↑ za 5,3 %	↑ za 4,8 %	↓ za 5,3 %
Ispod patele	↑ za 8,3 %	↑ za 2,5 %	↓ za 5 %
Iznad patele	↑ za 5,8 %	↑ za 6,4 %	↓ za 2,7 %

Gležanj – smanjenje obujma gležnja, Ispod patele – smanjenje obujma ispod patele, Iznad patele – smanjenje obujma iznad patele, ↑ - povećanje obujma, ↓ - smanjenje obujma

Redovito nošenje kompresijskih čarapa III. razreda pokazalo se dostatnim za poboljšanje sekundarnog limfedema II. i III. stadija, dok to nije bio slučaj kod neredovitog nošenja. Međutim, redovito nošenje

kompresijskih čarapa III. razreda čini se nedovoljnim za bolesnike s primarnim limfedemom. Upravo je u toku druga studija da se odrede odgovarajuće terapijske mjere za bolesnike s primarnim limfedemom.

ZAKLJUČCI

Rana kompresijska terapija je najvažniji korak u tretiranju limfedema bilo kojeg uzroka. Smanjenje limfedema trebalo bi najprije postići kratko-elastičnim povojima, a kompresijske bi čarape trebalo nositi kao terapiju održavanja. Nije nađena razlika između učinkovitosti kompresijske terapije između onkoloških i neonkoloških bolesnika. Čini se da su kompresijske čarape III. razreda učinkovite u većini sekundarnih limfedema donjeg uda. Međutim, kompresijske čarape III. razreda čine se nedovoljnima za terapiju održavanja kod primarnog edema donjeg uda. Takvim bolesnicima savjetujemo kompresijske čarape IV. razreda i redovitu limfnu drenažu.

LITERATURA

1. International Society of Lymphology Executive Committee. The diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. Lymphology 2003; 36: 84-91.
2. Cohen SR, Payne DK, Tunkel RS: Lymphedema: Strategies for Management. Cancer 2001;92(4 Suppl): 980-7.
3. Rockson SG. Lymphedema. Am J Med 2001; 110: 288-95.
4. Mortimer PS. Pathophysiology of Lymphoedema. Lymphology 1998; 31: 3-6.

5. Bologna JL, Jorizzo LJ, Rapini RP, ur: *Dermatology*, 2nd ed. St. Louis: Mosby/Elsevier, 2008, 1601-02.
6. Howard SB, Krishnagiri S. The use of manual edema mobilization for the reduction of persistent edema in the upper limb. *J Hand Ther* 2001; 14: 291-301.
7. Reed RK, Laurent TC, Taylor AE. Hyaluronian in perinodal lymph from skin. *Am J Physiol* 1990; 259: 1097-1100.
8. Piller NB. Macrophage and tissue changes in the developmental phases of secondary lymphoedema and during conservative therapy with bezopyrone. *Arch Histol Cytol* 1990; 53: 209-18.
9. Ryan T. The interstitium, the connective tissue environment of the lymphatic, and angiogenesis in human skin. *Clin Dermatol* 1995; 13: 451-8.
10. Fassiadis N, Law N. Unilateral congenital foot lymphoedema with hypoplastic toes. *Phlebology* 2002; 17: 70-1.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M, ur. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin: Springer, 2007, 829-33.
12. Ferrell RE. Research perspectives in inherited lymphatic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 979: 39-51.
13. Witte MH, Erickson R, Bernas M i sur. Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy Lymphedema. *Lymphology* 1998; 31: 145-55.
14. Carpentier PH. Physiopathology of lymphedema. *Rev Med Interne* 2002; 23: 371-4.
15. Neese PY. Management of lymphedema. *Lippincotts Prim Care Pract* 2000; 4: 390-9.
16. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York: McGraw-Hill, 2001, 1237-9.
17. Ciucci JL, Marcovecchio LD. Lymphangitis and erysipelas. *Phlebology* 2001; 33: 31-8.
18. De Godoy JM, De Godoy MF, Valente A, Camacho EL, Paiva EV. Lymphoscintigraphic evaluation in patients after erysipelas. *Lymphology* 2000; 33: 177-80.
19. Hidalgo GL. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 497-506.
20. Loudon L, Petrek J. Lymphedema in women treated for breast cancer. *Cancer Practice* 2000; 8: 65-71.
21. Williams A. An overview of non-cancer related chronic oedema - a UK perspective. *Lymphoedema Framework J* 2003; 1: 30-7.
22. ISL. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema consensus document of the ISL. *Lymphology* 2003; 36: 84-91.
23. Földi M. Remarks concerning the consensus document of the ISL. *Lymphology* 2004; 37: 168-73.

SUMMARY

COMPRESSION THERAPY FOR LYMPHEDEMA: OUR EXPERIENCE

T. PLANINŠEK-RUČIGAJ, V. TLAKER-ŽUNTER and J. MILJKOVIĆ¹

University Department of Dermatovenereology, Ljubljana University Hospital Center, Ljubljana and ¹University Department of Dermatovenereology, Maribor University Hospital Center, Maribor, Slovenia

The term lymphedema refers to a chronic, progressive edema, usually of a limb, due to insufficient lymphatic flow. It may appear as a primary disturbance or secondary to other causes, e.g., after infections or surgery. The most common cause of lymphedema in the Western world is cancer surgery and/or radiotherapy. The authors summarize the etiology, pathophysiology and clinical staging of lymphedema. The diagnosis of lymphedema is usually based on history and clinical appearance. However, lymphoscintigraphy is the gold standard of imaging in doubtful cases. Adequate and early compression therapy and good patient compliance are the cornerstones of management of lymphedema. The authors present their experience with compression therapy for lymphedema. While no differences were found in the efficiency of compression therapy between oncologic and non-oncologic patients, compression stockings of class III seemed to be efficient in the majority of secondary lower limb lymphedemas but not as maintenance therapy for primary lower limb lymphedema.

Key words: lymphedema, pathogenesis, compressive therapy

HIPERTENZIJA I DOB DARIVATELJA U ŽIVOJ SRODNOJ TRANSPLANTACIJI BUBREGA

MITHAT TABAKOVIĆ, ENISA MEŠIĆ, SENAIĐ TRNAČEVIĆ,
EMIR HODŽIĆ, FAHIR TABAKOVIĆ i DENIJAL TULUMOVIĆ

Klinika za interne bolesti, Univerzitetski klinički centar, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Posttransplantacijska hipertenzija jedan je od najvažnijih činitelja koji negativno utječu na preživljavanje presatka i bolesnika. Cilj ovoga rada bio je procijeniti utjecaj dobi darivatelja na pojavu hipertenzije i ishod u živoj srodnoj transplantaciji bubrega. *Ispitanici i metode:* Ispitivana su 52 primatelja bubrežnog presatka, 30 žena i 22 muškarca kojima je urađena živa srodna transplantacija bubrega u razdoblju od pet godina. U eksperimentalnoj skupini bili su primatelji presatka čiji su darivatelji imali 55 i više godina, a u kontrolnoj skupini primatelji presatka čiji su darivatelji bili mlađi od 55 godina. Praćeni su dob i spol darivatelja, glomerularna filtracija darovanog bubrega, prethodno liječenje dijalizom, osnovna bubrežna bolest i broj mjeseci nakon transplantacije. Krvni tlak je mjereno jednom dnevno i određivana je prosječna mjesečna vrijednost, a klirens kreatinina određivan je svakih šest mjeseci. Funkcionalnim bubrežnim presatkom nakon 60 mjeseci smatran je presadak uz serumski kreatinin $\leq 150 \mu\text{mol/L}$. U statističkoj su analizi uporabljeni Studentov t-test i Fisherov egzaktni test, χ^2 -test, Kaplan-Meierova krivulja, vrijednost omjera vjerojatnosti (Odds ratio) sa 95% intervalom pouzdanosti, logistička regresijska analiza i multivarijatna logistička regresija. *Rezultati:* Eksperimentalnu skupinu činila su 23 ispitanika čiji su darivatelji imali 55 godina i više (18 muškaraca i pet žena, prosječne dobi $34,86 \pm 6,54$ godina, prethodno liječeni dijalizom $35,33 \pm 37,59$ mjeseci), a kontrolnu 29 ispitanika čiji su darivatelji bili mlađi od 55 godina (16 muškaraca i 13 žena, prosječne dobi $31,69 \pm 10,5$ godina, prethodno liječeni dijalizom $21,03 \pm 25,59$ mjeseci). Prosječna dob darivatelja bila je $62,43 \pm 4,10$ u eksperimentalnoj i $45,31 \pm 5,24$ godina u kontrolnoj skupini. Srednja vrijednost klirensa doniranog bubrega bila je $47,87 \pm 10,5$ u eksperimentalnoj i $51,19 \pm 10,1$ mL/min u kontrolnoj skupini ($p=0,005$). Šezdeset mjeseci poslije transplantacije presadak je bio funkcionalan u 32,69% primatelja eksperimentalne skupine i u 82,75% primatelja kontrolne skupine. Prosječni sistolički tlak u eksperimentalnoj skupini bio je 146 ± 20 mm Hg, a u kontrolnoj 129 ± 16 mm Hg ($p<0,001$), dok je prosječni dijastolički tlak bio 90 ± 11 mm Hg u eksperimentalnoj i 83 ± 10 mm Hg u kontrolnoj skupini primatelja ($p<0,03$).

Zaključak: Dob darivatelja značajno je utjecala na duljinu preživljavanja bubrežnog presatka u živoj srodnoj transplantaciji. Preživljavanje presatka u ispitanika koji nemaju hipertenziju je značajno dulje. Liječenje posttransplantacijske hipertenzije jedan je od najvažnijih zadataka u tretmanu bolesnika s transplantiranim bubregom.

Ključne riječi: transplantacija, preživljavanje presatka, preživljavanje pacijenta

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Mithat Tabaković, dr. med.
Klinika za interne bolesti
JZU UKC Tuzla
Trnovac b.b.
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
E-pošta: mithat.tabakovic@ukctuzla.ba

UVOD

Povišeni krvni tlak u primatelja bubrežnog presatka jedan je od najvažnijih čimbenika koji negativno utječu na preživljavanje presatka i bolesnika. Korelacija između krvnog tlaka i dugoročnog preživljavanja presatka je visoko značajna (1), a prevalencija posttransplantacijske hipertenzije vi-

soka i varira između 60% i 85% (2). Stenoza renalne arterije, nativni bubrezi, imunosupresivni lijekovi, posebno inhibitori kalcineurina (ciklosporin i takrolimus), kortikosteroidi, loša funkcija presatka, rekurentna ili «*de novo*» bubrežna bolest, te genetska predispozicija darivatelja i primatelja smatraju se najčešćim uzrocima hipertenzije u bolesnika s bubrežnim presatkom.

CILJ

Cilj rada bio je procijeniti utjecaj dobi darivatelja na pojavu hipertenzije i sudbinu presatka u živoj srodnoj transplantaciji bubrega.

METODE

Istraživanje je uključivalo 52 primatelja bubrežnog presatka, 30 žena i 22 muškarca kojima je urađena živa srodna transplantacija bubrega u razdoblju od pet godina (1999.-2004.). Ispitanici su bili podijeljeni na eksperimentalnu skupinu - primatelji presatka čiji su darivatelji imali 55 i više godina, te kontrolnu skupinu - primatelji bubrežnog presatka čiji su darivatelji bili mlađi od 55 godina. Svi su darivatelji bili psihofizički zdrave punodobne osobe, a gornja dobná granica nije bila limitirana. Uziman je bubreg s manjom glomerularnom filtracijom (mjerena radioizotopskom metodom - Tc99m DTPA).

Nakon transplantacije primjenjivana je trojna imunosupresivna terapija koja je uključivala kortikosteroide, azatioprin ili mikofenolat mofetil i ciklosporin. Primjenjivana je standardna doza ciklosporina 2-5 mg/kg tjelesne težine.

U svih su primatelja bubrežnog presatka praćeni dob i spol darivatelja, jaćina glomerularne filtracije darovanog bubrega, broj mjeseci prethodnog dijaliznog lijećenja, dijagnoza osnovne bubrežne bolesti, broj mjeseci od transplantacije. Krvni tlak je mjeran jednom dnevno i određivana je prosjećna mjesećna vrijednost. Svi primatelji presatka su redovito kontrolirani u jednomjesećnim ili dvomjesećnim intervalima (glikemija, lipidi, krvna slika, ureja, kreatinin, mokraćna kiselina, proteini, jonogram, bilirubin, transaminaze, urin, kvantitativna proteinurija, klirens kreatinina po Cockroftovoj formuli (3), ultrazvućni pregled bubrežnog presatka, fundus i radiografija pluća i srca. Razina ciklosporina u krvi mjerena je metodom fluorescentnog polari-zacijskog imunoeseja (AxSTYM) jednom mjesećno. Ishod bubrežne transplantacije nakon 60 mjeseci definiran je kao funkcionalni bubrežni presadak (serumski kreatinin $\leq 150 \mu\text{mol/L}$), kronićna nefropatija presatka, drugi uzroci loše funkcije presatka (glomerulonefritis "de novo", infektivne komplikacije, postoperativne komplikacije), terminalna insuficijencija presatka i povratak na dijalizu i smrtni ishod s afunkcionalnim ili funkcionalnim presatkom. Disfunkcionalni renalni presadak definiran je kao vrijednost kreatinina $>150 \mu\text{mol/L}$ u ponavljanim mjerenjima 3 mjeseca nakon transplantacije.

Numerićki su podaci prikazani putem mjera centralnih vrijednosti, aritmetićke sredine i mjera disperzije, standardne devijacije. Za testiranje hipoteze između dviju neovisnih skupina korišten je Studentov t-test i Fisherov egzaktni test. Za testiranje hipoteza razlike ućestalosti (distribucija) promatranih parametara korišten je χ^2 -test.

Preživljavanje bolesnika i presatka predstavljeno je Kaplan-Meierovom krivuljom (4). U ispitanika obje skupine uspoređivani su rezultati praćenih parametara s ishodom transplantacije nakon 60 mjeseci. Za procjenu rizika korištena je vrijednost omjera vjerojatnosti (*Odds ratio*) sa 95% intervalom pouzdanosti. S ciljem analize utjecaja potencijalnih ćimbenika rizika na duljinu preživljavanja presatka ućinjena je logistićka regresijska analiza. Neovisna varijabla bila je vrijednost kreatinina, a kao ćimbenik rizika-varijabla hipertenzija primatelja. Rizik unakrsnog odnosa ukazuje na mjeru povezanosti dućine preživljavanja presatka i djelovanja navedenih ćimbenika rizika među ispitivanim skupinama. Potencijalni ćimbenici rizika korištení za multivarijatnu logistićku regresiju bili su starija životna dob (>55 godina) te povišene vrijednosti krvnog tlaka u primatelja.

REZULTATI

Najćešća osnovna bubrežna bolest bila je kronićni glomerulonefritis u 15 (65%) primatelja eksperimentalne i 14 (48,27%) primatelja kontrolne skupine. Šećernu bolest imala su dva primatelja kontrolne skupine (6,89%), a u eksperimentalnoj skupini nije bilo primatelja sa šećernom bolesti. Primatelji bubrežnog presatka lijećeni su praktićki istom prosjećnom dozom ciklosporina, 2,22 mL u eksperimentalnoj i 2,26 mL u kontrolnoj skupini.

Prosjećna dob primatelja bila je 33,27 godina. Gotovo polovina ispitanika (25) bila je u dobi od 30 do 39 godina (48%), 15 u dobi od 20 do 29 godina (28%), šest u dobi od 40 do 49 godina, te po tri u dobi od 10 do 19 i 50 do 59 godina. Majka je bila davatelj u 22 (42,4%), otac u 15 (28,8%), brat u sedam (13,5%), sestra u šest (11,5%) i ćlanovi šire rodbine u dva slućajaja (3,8%). Ukupna prosjećna dob darivatelja bila je $51,4 \pm 9,7$ godina, u eksperimentalnoj skupini $62,43 \pm 4,10$ godina (55-72 godine), a u kontrolnoj $45,31 \pm 5,24$ godina (34-53 godine).

Nije ustanovljena statistićki znaćajna razlika u dobi primatelja eksperimentalne i kontrolne skupine. Srednja vrijednost klirensa doniranog bubrega u eksperimentalnoj skupini bila je $47,87 \pm 10,5$ i u kontrolnoj skupini $51,19 \pm 10,1$ mL/min, što je statistićki znaćajna razlika ($p=0,005$).

Od ukupno 23 primatelja bubrežnog presatka u eksperimentalnoj je skupini bilo 18 muškaraca (78,26%) i pet žena (21,74%), prosječne dobi 34,86±6,54 godina, koji su prethodno liječeni dijalizom 35,33±37,59 mjeseci. Šezdeset mjeseci poslije transplantacije presadak je bio funkcionalan u 17 (32,69%) primatelja, kroničnu nefropatiju presatka imalo je pet (21,73%), tri su vraćena na tretman dijalizom (13,04%), a četiri su umrla (17,39%). U jednom je slučaju biopsijom potvrđen glomerulonefritis „*de novo*“ (4,34%). Prosječna vrijednost serumskog kreatinina u primatelja eksperimentalne skupine nakon 60 mjeseci bila je 279,00±224,00 μmol/L.

Od 29 ispitanika kontrolne skupine bilo je 16 muškaraca (55,17%) i 13 žena (44,83%), prosječne dobi 31,69±10,5 godina, a prethodno su liječeni dijalizom 21,03±25,59 mjeseci. Šezdeset mjeseci poslije transplantacije presadak je bio funkcionalan

u 24 primatelja ove skupine (82,75%), tri (10,34%) su vraćena na tretman dijalizama, a dva su umrla (6,89%). Prosječna vrijednost serumskog kreatinina u primatelja kontrolne skupine 60 mjeseci poslije transplantacije bila je 153,00±48,00 μmol/L.

Utvrđena je statistički značajna razlika između skupina u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (tablica 1), a nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji šećera u krvi, vrijednostima kolesterola, triglicerida i hematokrita. Prema očekivanju, koncentracija kreatinina u krvi se u ispitivanim skupinama statistički značajno razlikovala ($p=0,005$). Razlika učestalosti pojave povišenog prosječnog sistoličkog tlaka između eksperimentalne i kontrolne skupine nije slučajna ($p=0,011$). To znači da postoji povezanost između povišenog prosječnog sistoličkog tlaka i dobi darivatelja.

Tablica 1.

Usporedba kronog tlaka u kontrolnoj i eksperimentalnoj skupini

Parametri	Kontrolna skupina n =29	Eksperimentalna skupina n = 23	P - vrijednost
Dob (godine)	31,80 ± 10,50	34,90 ± 6,60	0,210
Sistolički tlak (mm Hg)	129,00 ± 16,00	146,00 ± 20,00	0,001*
Dijastolički tlak (mm Hg)	83,00 ± 10,00	90,00 ± 11,00	0,031*
Srednji sistolički tlak	131,00 ± 13,00	142,00 ± 13,00	0,031*
Srednji dijastolički tlak	85,00 ± 10,00	92,00 ± 8,00	0,015*

Legenda: parametri su izraženi kao srednja vrijednost X ± SD

P- razina signifikantnosti

* - razina značajnosti $p < 0,05$

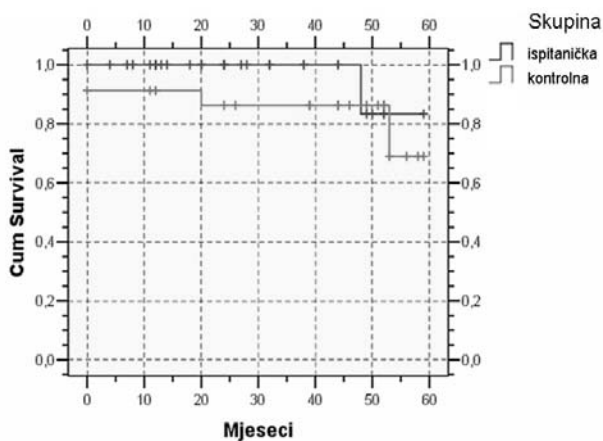
Do istog se zaključka dolazi primjenom egzaktnog Fisherovog testa ($p=0,006$). Računat je omjer šansi i dobivena je vrijednost OR=5,38 (95% CI: 1,41-21,75), što znači da su šanse pojave povišenog sistoličkog tlaka bar 1,41 puta veće u eksperimentalnoj, nego u kontrolnoj skupini. Razlika učestalosti povišenih vrijednosti dijastoličkog tlaka u eksperimentalnoj i kontrolnoj skupini također nije slučajna ($p=0,013$), a isto pokazuje i primjena Fisherovog egzaktnog testa ($p=0,009$). Računat je omjer šansi pojave povišenog dijastoličkog tlaka u obje skupine. Dobivena je vrijednost OR=5,85 (95% CI: 1,39-28,65). Šanse za po-

javu povišenih vrijednosti dijastoličkog tlaka u eksperimentalnoj skupini su bar 1,39 puta veće nego u kontrolnoj skupini.

S ciljem analize utjecaja potencijalnih čimbenika rizika na duljinu preživljavanja presatka učinjena je logistička regresijska analiza. Za predviđanje vjerojatnosti ishoda preživljavanja presatka, zavisna varijabla je vrijednost kreatinina, a kao čimbenici rizika varijable dob darivatelja i hipertenzija primatelja. Dobiveni omjer vjerojatnosti ukazuje na mjeru povezanosti duljine preživljavanja presatka i djelovanja

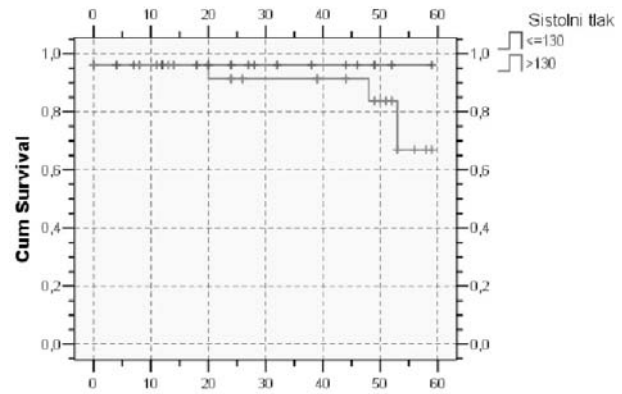
navedenih čimbenika rizika. Ako je bubrež donirala starija osoba, a primatelj bubrežnog presatka ima povišene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, rizik odbacivanja je 15,58 puta veći nego u slučaju kada je bubrež donirala mlađa osoba i primatelj nema povišene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. U slučaju kada je darivatelj mlađa osoba, a primatelj bubrežnog presatka ima povišene vrijednosti krvnog tlaka, rizik za povišene vrijednosti kreatinina u krvi je 3,43 puta veći. Ako primatelj bubrežnog presatka nema povišeni krvni tlak, a darivatelj je starija osoba, rizik za povišenu vrijednost kreatinina u krvi je 2,5 puta veći.

Preživljavanje bubrežnog presatka praćeno je ukupno pet godina. Za interpretaciju rezultata uporabljena je Kaplan-Meierova krivulja preživljavanja. Vjerojatnost preživljavanja presatka u primatelja s vrijednostima kreatinina iznad 150 $\mu\text{mol/L}$ za vrijeme od pet godina iznosi oko 72,0%. Kao čimbenici rizika analizirane su povećane vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i uspoređivane sa skupinama u kojih se ti čimbenici rizika ne javljaju. Vjerojatnost preživljavanja u svim slučajevima do pet godina je vrlo dobra (77,5%). Preživljavanje presatka u primatelja obje skupine nakon 60 mjeseci iznosi 77,5%. Petogodišnje preživljavanje presatka u primatelja eksperimentalne skupine iznosi oko 70%, a u primatelja kontrolne skupine 82%. Razlika je statistički značajna (sl. 1). Petogodišnje preživljavanje bubrežnog presatka u primatelja s prosječnim sistoličkim krvnim tlakom koji je jednak ili manji od 130 mm Hg iznosi oko 100%. Kad je prosječan sistolički krvni tlak



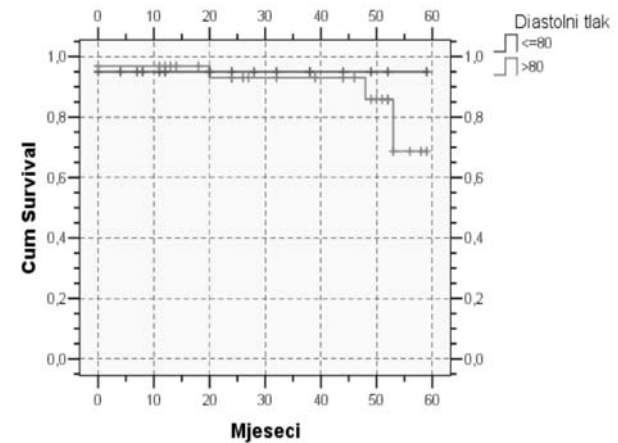
Sl. 1. Petogodišnje preživljavanje presatka

primatelja bio veći od 130 mm Hg preživljavanje je oko 50% (sl. 2). U skupini primatelja čiji je prosječan dijastolički krvni tlak bio jednak ili ispod 80 mm Hg preživljavanje nakon 60 mjeseci iznosi 96%. Kada je dijastolički krvni tlak bio iznad



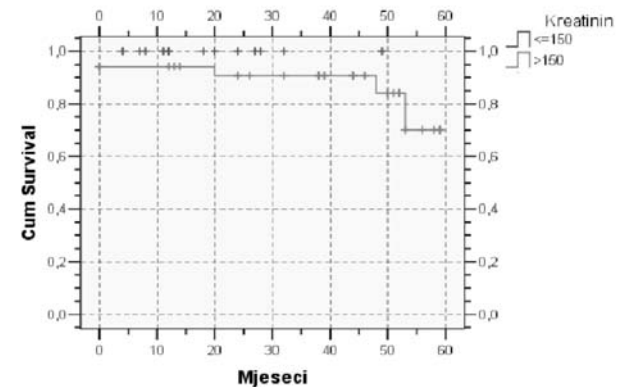
Sl. 2. Petogodišnje preživljavanje presatka u odnosu na sistolički krvni tlak

80 mm Hg, preživljavanje presatka je oko 70% (sl. 3). Preživljavanje bubrežnog presatka u primatelja čije su vrijednosti kreatinina u krvi bile jednake ili manje od 150 $\mu\text{mol/L}$ (funkcionalni presadak) iznosi 100%, a u skupini primatelja čije su vrijednosti



Sl. 3. Petogodišnje preživljavanje presatka u odnosu na dijastolički krvni tlak

kreatinina u krvi bile više od 150 $\mu\text{mol/L}$ u ponavljanim mjerenjima (disfunkcionalni presadak), oko 72%. Razlika je statistički značajna (sl. 4).



Sl. 4. Petogodišnje preživljavanje presatka u odnosu na vrijednosti kreatinina u krvi

RASPRAVA

Uspjeh transplantacije bubrega se procjenjuje preživljavanjem bolesnika i presatka. Danas se za izračunavanje preživljavanja najčešće primjenjuje Kaplan-Majerova metoda (4) kojom se izračunava poluživot presatka i bolesnika. Preživljavanje bolesnika predstavlja procjenu vjerojatnosti da će bolesnik biti živ u razdoblju koje se računa od datuma transplantacije bubrega do datuma smrti bolesnika ili do posljednje kontrole (5), a preživljavanje presatka predstavlja procjenu vjerojatnosti da će transplantirani bubreg funkcionirati u razdoblju koje se računa od datuma transplantacije do datuma potpunog gubitka funkcije presatka i otpočinjanja liječenja dijalizom, odnosno novom transplantacijom ili do posljednje kontrole kada je presadak bio funkcionalan ili do smrti bolesnika (6).

Računa se da presadak prestaje radom kada pacijent umre, bez obzira na normalno funkcioniranje prije same smrti. Europske i američke studije pokazuju da je preživljavanje bolesnika u živoj srodnoj transplantaciji nakon prve godine 83-92% (7), a nakon pet godina 70-79% (1,6,8). U našoj seriji bolesnika petogodišnje preživljavanje bolesnika iznosi 77,5% (9). Dob darivatelja značajno utječe na preživljavanje presatka, bilo da se radi o živoj transplantaciji ili transplantaciji od umrle osobe. Značajan utjecaj dobi darivatelja na dugoročno preživljavanje presatka poznat je već dulji niz godina. Što je stariji darivatelj, to je niža stopa dugoročnog preživljavanja presatka (10). Presađivanje bubrega od starijih darivatelja udruženo je sa češćom pojavom odložene funkcije presatka, akutnog odbacivanja i ranom pojavom kroničnog odbacivanja presatka, a posljedica je lošija funkcija transplantiranog bubrega (11).

U našoj seriji bolesnika petogodišnje preživljavanje presatka u primatelja koji su dobili bubreg osobe starije od 55 godina bilo je 12% manje nego u onih koji su dobili bubreg osobe mlađe od 55 godina, što je sukladno rezultatima drugih studija (8). Hipertenzija je jedan od najvažnijih čimbenika koji negativno utječu na preživljavanje bubrežnog presatka i javlja se u oko 80% bolesnika poslije transplantacije bubrega zbog promjena u transplantiranom bubregu ili bolesti nativnih bubrega i drugih organa (12). Korelacija između krvnog tlaka i dugoročnog preživljavanja je visoko značajna ($p < 0,0001$). Dokazano je da ta korelacija vrijedi za mjerenje krvnog tlaka u različitim vremenskim intervalima nakon transplantacije (1). U 60-70% pacijenata koji su nakon transplantacije uzimali inhibitore kalcineurina razvila se hipertenzija, a brojne su studije pokazale da je hipertenzija nezavisan prediktor insuficijencije presatka (13). U bolesnika sa sistoličkim krvnim

tlakom ispod 130 mm Hg procijenjeno poluvrijeme preživljavanja presatka je 14,5 godina. Pri sistoličkom krvnom tlaku od 160 mm Hg procijenjeno poluvrijeme preživljavanja presatka je ispod 10 godina (14,15). U našem je istraživanju pokazano da u skupini primatelja čiji je prosječni dijastolički krvni tlak bio jednak ili niži od 80 mm Hg, preživljavanje nakon 60 mjeseci iznosi 96%. U skupini primatelja u kojih je prosječni dijastolički krvni tlak bio viši od 80 mm Hg, postotak preživljavanja iznosi oko 70%. Također je pokazano da u primatelja bubrežnog presatka čiji je prosječan sistolički krvni tlak bio jednak ili niži od 130 mm Hg, postotak preživljavanja nakon 60 mjeseci iznosi 100%, a kada je prosječni sistolički krvni tlak primatelja bio viši od 130 mm Hg, postotak preživljavanja presatka je oko 50%. Ti rezultati ne odstupaju od rezultata drugih autora (1).

Učinkovita kontrola i liječenje krvnog tlaka su ključ uspjeha u poboljšanju dugoročnog preživljavanja presatka, a liječenje hipertenzije štiti funkciju presatka i smanjuje rizik od kardiovaskularnih komplikacija nakon transplantacije.

Najčešće korišteni parametar u praćenju funkcije bubrežnog presatka transplantiranog pacijenta je serumska vrijednost kreatinina, ali nije dogovorena referentna vrijednost u posttransplantacijskom razdoblju. Najčešće se navode vrijednosti od 1,5 mg/dl ili 135 $\mu\text{mol/L}$ (14) ili 2,0 mg/dl, odnosno 180 $\mu\text{mol/L}$ (16). Naši rezultati pokazuju da se koncentracija kreatinina u kontrolnoj skupini statistički značajno razlikuje u odnosu na vrijednosti kreatinina u eksperimentalnoj skupini ($p = 0,005$), što ukazuje na lošiju funkciju presatka povezanu s razvojem hipertenzije i lošijim preživljavanjem u primatelja koji su dobili bubreg starijih osoba.

ZAKLJUČCI

Dob darivatelja značajno utječe na duljinu preživljavanja bubrežnog presatka u živoj srodnoj transplantaciji. Ako je bubreg donirala starija osoba, a primatelj bubrežnog presatka ima povišene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, rizik odbacivanja je 16 puta veći, nego u slučaju kada je bubreg donirala mlađa osoba i primatelj nema hipertenziju. Preživljavanje presatka u ispitanika koji nemaju hipertenziju je značajno dulje. Liječenje posttransplantacijske hipertenzije jedan je od najvažnijih zadataka u tretmanu bolesnika s transplantiranim bubregom.

LITERATURA

1. Opelz G, Wujicak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1988; 53: 217-22.
2. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1-86.
3. Cockcroft DW, Gault MN. Prediction of creatinine clearance from creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
4. Caplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 475-81.
5. Anonymous. Collaborative Transplant Study Newsletter No 4. Heidelberg: University of Heidelberg, Germany 2002.
6. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. 2000. U: Cecka JM, Tersaki P, ur. *Clinical Transplant 2000*, Los Angeles, Ca: UCLA Immunogenic Center, 2001.
7. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. U: Cecka JM, Tersaki P, ur. *Clinical Transplant*. Los Angeles, Ca: UCLA Immunogenic Center, 1999.
8. Morris PJ. Results of renal transplantation. U: Morris PJ, ur. *Kidney Transplantation; Principles and Practice*. Philadelphia, London, New York, St Louis, Sydney, Toronto WB Saunders Company, 2000, 69315.
9. Trnačević S, Bazardžanović M, Mešić E i sur. Living-Related Kidney Transplantation at University Medical Center Tuzla. *European Surgery ACA Acta Chir Austriaca* 2005; 37 (supl. 205): Abstract 19. Meeting of the Austrian Society of Transplantation, Transfusion and Genetic. Alpbach; 16. October 26-28. 2005. Editors: H. Muller, and J. Kil.
10. Anonymous. Collaborative Transplant Study Newsletter 5. Heidelberg: University of Heidelberg, Germany, 1991.
11. Ležaić V, Đukanović Lj, Blagojević Lazić R i sur. Living related kidney donors over 60 years old. *Transplant Int* 1996; 9: 109-14.
12. Guidi E, Menghetti D, Milani S. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidney coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1131-8.
13. Mange KC, Cizman B, Jaffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renalgraft survival. *JAMA* 2000; 283: 633-8.
14. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A. Hypertension after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (Suppl 2): 73-8.
15. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK i sur. Proteinuria following transplantation: Corelation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38: 607-12.
16. Cosio FG, Falkentrain MF, Pesavento TE i sur. Patient survival data after renal transplantation II. The impact of smoking. *Clin Transplant* 1999; 13: 336-41.

S U M M A R Y

HYPERTENSION AND AGE OF THE DONOR IN LIVING-RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION

M. TABAKOVIĆ, E. MEŠIĆ, S. TRNAČEVIĆ, E. HODŽIĆ, F. BARAKOVIĆ and D. TULUMOVIĆ

University Department of Medicine, University Medical Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Introduction: Post-transplantation hypertension is one of the most important factors with negative influence on survival of a graft and a patient. The objective of this study was to evaluate the influence of donor's age on hypertension and the outcome in living-related transplantation of the kidney.

Methods: The research included 52 recipients of the graft, 30 women and 22 men who received living-related kidney graft in the time period of 1999 to 2004. In the while control group consisted of recipients of graft who's donors were younger than 55. Age and sex of the donor, glomerular filtration rate of the donated kidney, dialysis treatment, kidney disease and number of months after transplantation were monitored. Blood pressure was measured once a day and average monthly value was assessed. Creatinine clearance was evaluated once in six months period. Functional kidney graft after 60 months was considered the one with serum creatinine $\leq 150 \mu\text{mol/l}$. Statistical analysis included t test, Fisher's exact test, chi-square test, Kaplan - Meier curve and multivariate logistic regression.

Results: Experimental group included 23 examinees who received grafts from donors 55 years old and above (18 men and 5 women, average age 34.86 ± 6.54 , who have been treated for 35.33 ± 37.59 months) while control group included 29 examinees (16 men and 13 women, average age 31.69 ± 10.5 , who have been treated for 21.03 ± 25.59 months). Average age of the donors in the experimental group was 62.43 ± 4.10 and 45.31 ± 5.24 in control group. Mean creatinine clearance of the donated kidneys

was 47.87 ± 10.5 ml/min in experimental group and 51.19 ± 10.1 ml/min in the control ($p=0.005$). Sixty months after transplantation graft was functional in 32.69% recipients of the experimental group and in 82.75% recipients of the control group. The average systolic blood pressure in test group was 146 ± 20 mm Hg, and in the control 129 ± 16 mm Hg ($p < 0.001$). Average diastolic blood pressure was 90 ± 11 mm Hg in experimental group, and 83 ± 10 mm Hg in the control ($p < 0.03$).

Conclusions: Age of the donor has significant influence on long-term survival of the kidney graft in the living-related transplantation. Survival of the graft in examinees without hypertension is significantly longer. Treatment of post-transplantation hypertension is one of the most important tasks in the treatment of patients with transplanted kidney.

Key words: transplantation, graft survival, patient survival

DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE PREDMENSTRUACIJSKOG DISFORIČNOG POREMEĆAJA

SLAĐANA ŠTRKALJ IVEZIĆ, MARIJA KUŠAN JUKIĆ, ANA TIKVICA¹
i DINKA PAVIČIĆ BALDANI²

*Psijhijatrijska bolnica Vrapče, ¹Opća bolnica "Sveti Duh" i ²Klinika za ženske bolesti i porode,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Mnoge žene pate od fizičkih i psiholoških tegoba povezanih s menstruacijskim ciklusom. Tri do pet posto ih zadovoljava kriterije za dijagnozu predmenstruacijskog disforičnog poremećaja (PDP), sa simptomima koji utječu na kvalitetu života i smanjuju radnu produktivnost. Iako je etiologija takvog poremećaja nepoznata, simptomi poremećaja raspoloženja, kao što su depresivnost i anksioznost, dovode se u vezu s poremećenom ravnotežom serotoninergičkog sustava. Selektivni inhibitori povratne pohrane serotonina koji se uzimaju samo u simptomatskoj luteinskoj fazi ciklusa smatraju se lijekovima prvog izbora u liječenju predmenstruacijskog disforičnog sindroma.

Ključne riječi: predmenstruacijski disforični poremećaj, selektivni inhibitori povratne pohrane serotonina

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Slađana Štrkalj Ivezić, dr. med.
Psijhijatrijska bolnica Vrapče,
Bolnička c. 32
10090 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sladjana.ivezic@bolnica-vrapce.hr

UVOD

Davno su liječnici uočili povezanost između menstruacijskog ciklusa i izraženijih promjena raspoloženja i ponašanja žena, odnosno pojave nekih somatskih simptoma. Tridesetih godina prošloga stoljeća za te se promjene upotrebljavao naziv predmenstruacijski tenzijski sindrom (1), a od pedesetih je u upotrebi naziv predmenstruacijski sindrom (PMS). Radi se o poremećaju koji ima značajan negativni učinak na kvalitetu života milijuna žena u svijetu, kao i na njihovu radnu produktivnost. Predmenstruacijski sindrom se dugo vremena smatrao somatskim stanjem, da bi 1987. godine, uvrštavanjem dijagnostičkih kriterija za kasni luteinski disforični poremećaj u revidirano treće izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM III-R) (2), kao i kriterija za predmenstruacijski disforični poremećaj (PDP) prema četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-IVTM) (3), postao potvrđen kao jedinstvena dijagnostička kategorija (3,4). Predmenstruacijski disforični poremećaj do sada nije uvršten kao dijagnostička kategorija u Međunarodnu klasifikaciju bolesti MKB-10 (5). Naime, postojanje samo somatskih simptoma bez poremećaja raspoloženja, anksioznosti i promjene

ponašanja nije dostatno za dijagnosticiranje PDP-a, štoviše za takva stanja zadržan je naziv PMS (6-8). Široki spektar simptoma različite težine razlogom je nedijagnosticirana predmenstrualnog poremećaja u velikog broja žena, kao i njihova neadekvatnog liječenja (9). Stoga, preporučamo psihijatrima i ginekolozima da svakako pacijenticama postavljaju pitanja o promjenama raspoloženja, pojačanoj anksioznosti i drugim somatskim smetnjama u tjednu koji prethodi menstrualnom krvarenju.

Prema statistikama, 75% do 85% žena reproduktivne dobi osjeća blage do umjerene, fizičke i emocionalne poteškoće u razdoblju koje prethodi mjesecnicima, ali svega 3% do 5% žena ima ozbiljne smetnje koje zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za predmenstruacijski disforični poremećaj (3,7,10). Istraživanje provedeno na studenticama u našoj zemlji pokazalo je da ih 15 od 87 ispunjava kriterije za PDP (11). Neki od autora smatraju kako su smetnje u 10% do 15% žena toliko intenzivne da zahtijevaju medicinske intervencije (12). Dob žena u kojoj se poremećaj obično pojavljuje su dvadesete do srednje tridesete godine (4), a intenzitet simptoma smanjuje se s dobi (13). Iako je većina istraživanja o predmenstruacijskom poremećaju provedena na populacijama Europe i Sjedinjenih Američkih Država, može

se zaključiti kako ti simptomi nisu kulturološki specifični, premda se pojedine smetnje javljaju češće u pojedinim kulturama (4). Tako na primjer, žene iz azijskih populacija Kine i Japana navode češće pojavljivanje somatskih nego emocionalnih tegoba u predmenstrucijskom razdoblju ciklusa (14,15).

ETIOLOGIJA PDP-A

Postoji više preglednih radova o etiologiji predmenstrucijskog disforičnog poremećaja (16-19), u kojima su predloženi mnogobrojni mehanizmi za objašnjenje etiologije PDP-a. Čini se kako neke žene imaju genetsku predispoziciju za pojavu simptoma (20). Iako nisu zabilježene abnormalnosti hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osovine, pretpostavlja se da su žene s PDP-om pretjerano osjetljive na fiziološke varijacije u koncentraciji ženskih spolnih hormona, progesterona i estrogena, tijekom menstrualnog ciklusa (21). Etiologija takve pretjerane osjetljivosti je nepoznata, ali se vjeruje kako su za nju odgovorni pojedini neuroprijenosnici i neurosteroidi. Promjene u djelovanju kalcija (22), noradrenalina (23) i melatonina (24), te smanjena osjetljivost GABA_A receptora (16), kao i promjene u predmenstrucijskim koncentracijama alopregnalona (metabolit progesterona anksiolitičkog djelovanja, inače agonist GABA_A receptora) (25) zabilježene su u žena s predmenstrucijskim poteškoćama. U literaturi se kao najčešći uzrok poremećaja spominje teorija o promjenama u serotoninergičnom sustavu prema kojoj žene s PDP-om u kasnoj luteinskoj fazi imaju sniženu razinu serotonina što izaziva pojavu simptoma uzrokovanih njegovim nedostatkom (razdražljivost, tjeskoba, potištenost) (16,17,26). Razlogom smanjene serumske razine serotonina smatra se poremećaj u metabolizmu serotonina, smanjen trombocitni ponovni unos serotonina, kao i snižena razina njegovog prekursora, L-triptofana (27).

DIJAGNOZA PDP-A

Predmenstrualni disforični poremećaj može se dijagnosticirati prema kriterijima navedenima u dodatku Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje DSM-IVTM (3), ako je prisutan minimalni broj od pet simptoma (tablica 1), od kojih je barem jedan depresivno raspoloženje, izrazita anksioznost i emocionalna labilnost, razdražljivost ili pojačani konflikti s okolinom (3). Simptomi su prisutni tijekom posljednjeg tjedna luteinske faze, a počinju se povlačiti početkom folikularne faze odnosno značajno je da s početkom menstruacije simptomi prestaju. Poremećaj je dovoljno ozbiljan da smeta osobi u njenom funkcioniranju, primjerice

u školi, poslu, obitelji ili u uobičajenim društvenim aktivnostima i odnosima s drugima (3). Simptomi se potvrđuju redovitim praćenjem putem dnevnika u najmanje dva uzastopna ciklusa, a prisutni su u većini ciklusa tijekom posljednje godine dana. Dijagnoza predmenstrucijskog disforičnog poremećaja ne može se postaviti ako se radi o pogoršanju simptoma u okvirima nekog drugog mentalnog poremećaja kao što su velika depresivna epizoda, panični poremećaj ili distimični poremećaj za vrijeme luteinske faze ženskog spolnog ciklusa, premda se ne može isključiti njihov komorbiditet. Važno je naglasiti kako mentalni poremećaji klasificirani prema DSM-IV na osi II (poremećaji ličnosti i mentalna retardacija) nisu predisponirajući čimbenici za pojavu PDP-a (7).

Tablica 1

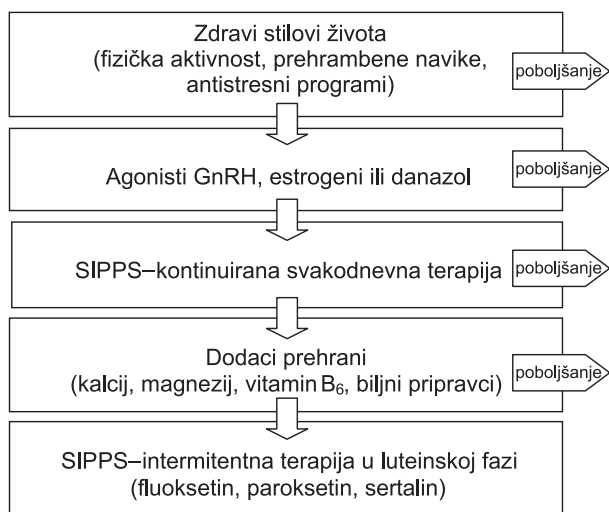
Simptomi predmenstrucijskog disforičnog poremećaja. Za dijagnozu PDP-a nužno je prisustvo minimalno pet od navedenih simptoma (od kojih jedan simptom mora biti od 1 do 4) tijekom posljednjeg tjedna lutealne faze menstrualnog ciklusa.

- Uočljivo depresivno raspoloženje, osjećaj beznađa ili samopodcjenjivanje
- Uočljiva anksioznost, osjećaj tenzije, da je "sve napeto" ili "na rubu"
- Uočljiva emotivna labilnost (npr. nagli osjećaj tuge ili plačljivost, ili pojačana osjetljivost na odbijanje)
- Stalan i uočljiv bijes ili razdražljivost ili pojačani međuljudski konflikti
- Smanjeno zanimanje za uobičajene aktivnosti (npr. rad, školu, prijatelje, hobije)
- Subjektivni osjećaj nedostatka koncentracije
- Letargija, brzi zamor ili uočljiv nedostatak energije
- Uočljiva promjena apetita, "prežderavanje" ili želja za određenom hranom
- Hipersomnija ili insomnija
- Subjektivni osjećaj "nadvladanosti" ili nedostatka kontrole
- Drugi fizički simptomi kao što su osjetljivost ili otečenost grudi, glavobolje, bol mišića ili zglobova, osjećaj "napuhanosti", dobivanje na težini

Diferencijalno dijagnostički treba kod pojave PDP-a razmišljati o drugim poremećajima raspoloženja i anksioznim poremećajima (prvenstveno depresiji) osobito ako se simptomi ne pojavljuju ciklički tijekom menstrualnog ciklusa (28). Također, cikličko prisustvo izrazito jakih simptoma zahtijeva isključivanje drugih mentalnih poremećaja (7). Treba imati na umu da se postojeće mentalne bolesti, kao i neke tjelesne bolesti poput astme, epilepsije, migrene, alergija mogu pogoršavati tijekom predmenstrucijskog razdoblja (7).

SMJERNICE ZA LIJEČENJE PDP-A

Žene u kojih se postavi dijagnoza predmenstruacijskog disforičnog poremećaja prvo bi trebalo uputiti na promjene u svakodnevnom životu u smislu zdravih stilova života (sl. 1). Razgovorom bi im trebalo preporučiti redovitu fizičku aktivnost, vještine svladavanja stresa i promjene prehranbenih navika, kao što su smanjenje unosa kofeina, alkohola, ugljikohidrata, zasićenih masti i soli. Ako se navedenim mjerama ne bi ostvarilo poboljšanje, preporučila bi im se upotreba dodataka prehrani kao što su kalcij (1200 mg/dan), magnezij (200 mg) i vitamin B₆ (50-100 mg/dan). Treba razmotriti i korištenje ljekovitog bilja (na primjer, *Vitex agnus-castus*), kojima se u novijoj literaturi pripisuje pozitivan učinak (30). Za poznato ulje noćurka (*Oenothera biennis* L.) u istraživanjima nije dokazana učinkovitost na simptome PDP-a (31). Težina simptoma utječe na izbor liječenja koje može biti nemedikamentno i/ili medikamentno. Za blagi do umjereni poremećaj svakako bi trebalo iskušati prethodno navedene mjere zdravih stilova života koje su potpuno neškodljive i bez ikakvog rizika za zdravlje, a njihovu bi primjenu trebalo preporučiti i ženama kojima se zbog težine simptoma preporuča i neki od medikamentnih tretmana.



Sl. 1. Smjernice za liječenje predmenstruacijskog disforičnog poremećaja

HORMONSKA TERAPIJA

Unatoč dilemama o točnom biokemijskom mehanizmu nastanka predmenstruacijskog disforičnog poremećaja, najizglednije je da su svi simptomi s njim u vezi uzrokovani preosjetljivošću središnjeg živčanog sustava, a ne hormonskim promjenama

na periferiji. Zbog toga se treba terapijski usmjeriti na kompenziranje te središnje preosjetljivosti, a ne na ženske spolne hormone (32). U prilog tome govori i meta-analiza više od deset studija o učinku progesterona na PDP, koja je pokazala kako ne postoji klinički značajna razlika između te terapije i placebo (33).

Studije o oralnim kontraceptivima pokazale su oprečne rezultate o njihovu učinku u liječenju PDP-a, sve dok se unazad nekoliko godina nije pokazalo kako su kontraceptivi koji sadrže novi gestagen drospirenon učinkovitiji u ublažavanju simptoma u mnogobrojnih žena (34-37). Za upotrebu oralnih kontraceptiva kao terapije prvog izbora predmenstruacijskog disforičnog poremećaja potrebno je sprovesti dodatna istraživanja.

PSIHOTROPNI LIJEKOVI

Selektivni inhibitori povratne pohrane serotonina (SIPPS) (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) smatraju se lijekovima prvog izbora u liječenju predmenstruacijskog disforičnog sindroma prema preporukama psihijatarata (38-40), ali i ginekologa (41) (sl. 1). Prema podacima Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) u Sjedinjenim Američkim Državama za navedenu indikaciju odobrena su tri lijeka iz skupine SIPPS-a: fluoksetin (42), paroksetin (43) i sertalin (44). Djelovanje ostalih lijekova - citaloprama (45,46), venlafaksina (47), klomipramina (48), fluoksamina (49) također je istraživano. Preliminarno su objavljeni pozitivni rezultati istraživanja djelovanja escitaloprama na simptome PDP-a (50), kao i citaloprama, ali u ispitanica u kojih je prethodno liječenje lijekom iz skupine SIPPS bilo neuspješno (51). Lijekovi za koje smo inače navikli da se primjenjuju kontinuirano za depresivne i anksiozne poremećaje, za predmenstruacijski disforični poremećaj se primjenjuju intermitentno u luteinskoj fazi ciklusa tijekom 7 do 14 dana prije menstruacije. Početkom menstruacijskog krvarenja prekida se s njihovom primjenom. Dnevno doziranje SIPPS-a je isto kao i kod depresivnih poremećaja (fluoksetin 20 mg, paroksetin 10-30 mg, sertalin 50-150 mg). Početak djelovanja može se očekivati već nakon 1-2 dana primjene SIPPS-a. Njihova podnošljivost je inače vrlo dobra (52), a nuspojave koje se pojavljuju (primjerice, gubitak teka, mučnina, proljev, vrtoglavica, smanjenje libida, osip, urtikarija, tjeskoba, nesanica, nervoza, pospanost) tipične su za tu skupinu lijekova (53). Pri intermitentnom doziranju SIPPS-a javlja se manje nuspojava. Također nema

simptoma vezanih uz prekid uzimanja terapije. Ni-
zom studija pokazan je odgovor na liječenje simpto-
ma predmenstrualnog poremećaja selektivnim in-
hibitorima povratne pohrane serotonina (tablica 2),

štoviše primjena SIPPS-a u konačnici ima pozi-
tivan učinak na radnu produktivnost žena (61).
Učinkovitost intermitentnog doziranja pokazana je
i u nizu istraživanja (62-65).

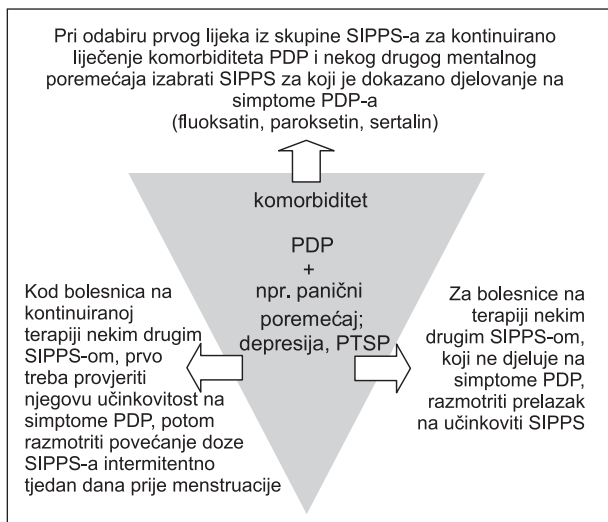
Tablica 2

Prikaz rezultata istraživanja o djelovanju SIPPS u žena s predmenstrucijskim disforičnim poremećajem.

Autori istraživanja / tip istraživanja	Zaključci	Refe- renca
Pearlstein i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka fluoksetina (20mg/dan), bupropiona (300 mg/dan) ili placebo	fluoksetin je značajno učinkovitiji nego bupropion ($p < 0,005$) i placebo ($p < 0,001$)	54
Freeman i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka sertalina, despiramina ili placebo kroz tri ciklusa paralelno	sertalin je značajno učinkovitiji nego desipramin i placebo ($p < 0,001$); između desipramina i placeba nije bilo značajne razlike	55
Miner i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje; tri ciklusa tijekom jednog odnosno dva tjedna prije menstruacije fluoksatin 90 mg ili placebo	fluoksetin dva tjedna prije menstruacije značajno je boljeg učinka na raspoloženje, opće funkcioniranje ($p < 0,05$), izuzev fizičkih simptoma, nego placebo; fluoksetin tjedan dana prije menstruacije nema bolji učinak od placeba	56
Cohen i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka dviju različitih doza fluoksetina (10 ili 20 mg/d) u lutealnoj fazi	obje doze fluoksetina imaju bolje učinke na raspoloženje i socijalno funkcioniranje od placeba, a veća doza i na fizičke simptome	57
Cohen i sur. / multicentrično placebom kontrolirano istraživanje učinaka različitih doza paroksetina na PDP	paroksetin u obliku tablete kontroliranog otpuštanja se dobro podnosi i učinkovitiji je od placeba u obje doze: 12,5 mg ($p = 0,015$), a 25 mg ($p < 0,001$); učestalost nuspojava kod placeba 6,5%; kod doze 12,5 mg 9,5%, a kod doze od 25 mg 13,5%	58
Landen i sur. / placebom kontrolirano istraživanje učinaka kontinuirane i intermitentne primjene paroksetina	kontinuirana primjena paroksetina imala je pozitivan učinak u 85% ispitanica s najjačim učinkom na razdražljivost, a slabijeg učinka na gubitak energije; intermitentna primjena lijeka bila je efikasnija od placeba s jednakom učinkom kao kontinuirana na razdražljivost, promjenjivo raspoloženje, ali slabijeg djelovanja na depresivno raspoloženje i somatske simptome	59
Pearlstein i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka dviju različitih doza paroksetina (12,5 mg ili 25 mg/d)	paroksetin se dobro podnosi i učinkovitiji je od placeba u obje doze: 12,5 mg ($p = 0,013$) i 25 mg ($p < 0,001$)	60
Wikander i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka citaloprama kontinuirano 10 do 30 mg/d, zatim semi-intermitentno 5 mg tijekom folikularne faze i 10 do 30 mg tijekom lutealne faze naspram citaloprama 10 do 30 mg intermitentno u lutealnoj fazi i placebo	intermitentan obrazac primjene citaloprama imao je bolji učinak od kontinuiranog ($p = 0,002$), semi-intermitentnog ($p < 0,005$) i placeba ($p < 0,0004$); kontinuirana primjena citaloprama kao i intermitentna imaju bolji učinak od placeba	45
Cohen i sur. / jednostruko slijepo placebom kontrolirano istraživanje učinka različitih doza venflaksina	venflaksin je u 81,8% ispitanica imao zadovoljavajući učinak prema mjernim ljestvicama, a statistički značajno ($p < 0,05$) je umanjio napetost	47
Sundblad i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka klomipramina 25 do 75 mg /dan i placebo u lutealnoj fazi	klomipramin značajno umanjuje iritabilnost u lutealnoj fazi naspram placeba ($p < 0,001$) odnosno umanjuje za 80% simptome PDP naspram placeba (40%)	48
Veeninga i sur. / dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učinaka fluoksamina 150 mg i placebo	fluoksamin nema bolji učinak od placeba	49

U različitim studijama uz SIPPSS dolazi do poboljšanja fizičkih i psihičkih simptoma u 52% do 69% ispitanica u odnosu na placebo (15% do 47%) (66,67). Ako nema pozitivnih rezultata i simptomi PDP se ne poboljšavaju, može se razmotriti i kontinuirana primjena SIPPSS-a. Također, treba naglasiti kako se kod pacijentica koje su zbog bilo kojeg razloga na terapiji lijekovima iz skupine selektivnih inhibitora povratne pohrane serotonina (na primjer, liječe

se od depresivnog, paničnog ili posttraumatskog stresnog poremećaja), a imaju simptome PDP-a odnosno pogoršavaju im se simptomi osnovnog poremećaja u lutealnoj fazi ciklusa treba razmotriti mogućnost povećanja doze već od ranije uvedenog SIPPSS-a. Ako nakon dva ciklusa ne dođe do poboljšanja stanja u predmenstrucijskom razdoblju može se razmišljati o promjeni SIPPSS-a (sl. 2).



Sl. 2. Smjernice za liječenje predmenstruacijskog disforičnog poremećaja u komorbiditetu s drugim mentalnim poremećajima za koje su lijek izbora SIPPS (npr. panični poremećaji, depresivni poremećaji, posttraumatski stresni poremećaj)

Što se tiče benzodiazepina kao lijekova izbora za predmenstruacijski disforični poremećaj, rezultati su oprečni. Neke studije pokazuju blago poboljšanje simptoma kod primjene niskih doza alopazolama, ali općenito je stav da benzodiazepine treba izbjegavati (67-70).

TERAPIJSKA REZISTENCIJA

Radikalna terapija predmenstruacijskog disforičnog poremećaja uključuje inhibiciju menstruacijskog ciklusa koja se može postići primjenom agonista hormona koji osobađa gonadotropin (engl. *Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH*), kao što su leuprolide ili buserelin koji blokiraju ovulaciju i na taj način smanjuju razinu estrogena i progesterona (71-74) (sl. 1). Nedostaci GnRH agonista su u tome što nemaju značajan učinak na depresivne i disforične simptome, dodatno izlažu žene poznatim simptomima i rizicima menopauze, kao što su valovi vrućine, znojenje, osteoporoza i koronarna bolest, ali i njihova skupoća. Prema nekim studijama, liječenje agonistima GnRH uz postmenopausalne doze estrogena i progesterina, izbjeglo bi se prije navedene simptome, ali to zahtjeva potvrdu na većoj skupini ispitanica (7). Sintetički androgen danazol je učinkovit i u supresiji ovulacije, ali ga se zbog velikog broja nuspojava vrlo rijetko koristi u terapiji rezistentnih slučajeva PDP-a (35,69). Također, u terapijski rezistentnim slučajevima PDP-a, histerektomiju bi kao metodu izbora trebalo razmotriti samo u žena s ginekološkom bolesti kao što su miomi, adenomioza ili endometrioza (7).

ZAKLJUČAK

Uzimajući u obzir opsežnu literaturu u posljednjih desetak godina, možemo zaključiti kako selektivni inhibitori povratne pohrane serotonina predstavljaju "zlatni standard" u liječenju premenstrualnog disforičnog poremećaja. Njihova je učinkovitost nedvojbeno dokazana kada se upotrebljavaju u simptomatskoj luteinskoj fazi. Za uporabu oralnih kontraceptiva u terapiji PDP-a za sada ne postoji dovoljno dokaza, iako su novi sintetski oblici obećavajući u smislu djelovanja i na poremećaje raspoloženja i ponašanja.

LITERATURA

1. Frank RT. The hormonal basis of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 26: 1053-7.
2. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3. revid. izd. Washington: APA, 1987.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. izd. Washington: APA, 1994.
4. Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8: 663-79.
5. MKB-10, međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, deseta revizija, Svezak 1, V. poglavlje, duševni poremećaji i ponašanje (F00-F99). Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
6. Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 17-21.
7. Birnbaum CS. Premenstrual syndrome (PMS). U: *Psychiatric secrets*. Jacobson JL, Jacobson AM, ur. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1996, 353-62.
8. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 25-37.
9. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med* 2006; 51: 349-58.
10. Wittchen HU, Becker E, Lieb R i sur. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32: 119-32.
11. Rojnic Kuzman M, Hotujac L. Premenstrual dysphoric disorder - neglected diagnosis? Preliminary study on a sample of Croatian students. *Coll Antropol* 2007; 31: 131-7.
12. Limosin F, Ades J. Psychiatric and physiological aspects of premenstrual syndrome. *Encephale* 2001; 27: 501-8.
13. Freeman EV, Rickels K, Schweizer E i sur. Relati-

onships between age and symptom severity among woman seeking medical treatment for premenstrual symptoms. *Psychol Med* 1995; 25: 309.

14. Takeda T, Tasaka K, Sakata M i sur. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 209-12.

15. Chang AM, Holroyd E, Chau JPC. Premenstrual syndrome in employed Chinese women in Hong Kong. *Health Care Women Int* 1995; 16: 551.

16. Sundstrom I, Backstrom T, Wang M i sur. Premenstrual syndrome, neuroactive steroids and the brain. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 206-20.

17. Steiner M, Born L. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *CNS drugs* 2000; 13: 287-304.

18. Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E i sur. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 123-30.

19. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med* 2006; 51: 349-58.

20. Winer SA, Rapkin AJ. Premenstrual disorders: prevalence, etiology and impact. *J Reprod Med* 2006; 51: 339-47.

21. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA i sur. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 38: 209-16.

22. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the premenstrual syndrome: the case for calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 220-7.

23. Parry BL. Psychobiology of premenstrual dysphoric disorder. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 55-68.

24. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of specific-mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 102-8.

25. Michels G, Moss SJ. GABAA receptors: properties and trafficking. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2007; 42: 3-14.

26. Parry BL. The role of central serotonergic dysfunction in the aetiology of premenstrual dysphoric disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 277-85.

27. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord* 1994; 32: 37-44.

28. Hsu SC, Liu CY, Hsiao MC. A comparison of the Tridimensional Personality Questionnaire in premenstrual dysphoric disorder and major depressive disorder. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 366-70.

29. Kaplan & Saddock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 9.izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 581-2.

30. Dennehy CE. The use of herbs and dietary supple-

ments in gynecology: an evidence-based review. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51: 402-9.

31. http://www.mayoclinic.com/health/evening-primrose-oil/NS_patient-Primrose; Datum pristupa informaciji 02.prosinca 2007.

32. Elliott H. Premenstrual dysphoric disorder: a guide for the treating clinician. *NCMJ* 2002;63:72-5.

33. Wyatt K, Dimmock P, Jones P i sur. Efficacy of progestogens in management of premenstrual syndrome: systemic review. *BMJ* 2001; 323: 776-80.

34. Kroll R, Rapkin AJ. Treatment of premenstrual disorders. *J Reprod Med* 2006; 51: 359-70.

35. Sulak PJ. Ovulation suppression of premenstrual symptoms using oral contraceptives. *Am J Manag Care* 2005; 11: 492-7.

36. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414-21.

37. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492-501.

38. Pearlstein T. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder. The emerging gold standard? *Drugs* 2002; 62: 1869-85.

39. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001396

40. Stainer M, Pearlstein T, Cohen LS i sur. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD and comorbidities: The role of SSRIs. *J Womens Health* 2006; 15: 57-69.

41. American College of Obstetrics and Gynecology: Premenstrual Syndrome. Washington, DC: ACOG Practice Bulletin; 2000. American College of Obstetrics and Gynecology Publication.

42. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01024.html>; Datum pristupa informaciji 2. prosinca 2007.

43. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/patient/paroxetinePT.htm>; Datum pristupa informaciji 2. prosinca 2007.

44. <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2002/19-839s039ltr.pdf>; Datum pristupa informaciji 2. prosinca 2007.

45. Wikander I, Sundblad C, Andersch B i sur. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 390-8.

46. Ravindran LN, Woods SA, Steiner M, Ravindarn AV. Symptom-onset dosing with citalopram in the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD): a case

series. Arch Womens Ment Health 2007; 10: 125-7.

47. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc GA. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venfaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 540-3.

48. Sundblad C, Modigh K, Andersch B i sur. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. Acta Psychiatr Scand 1992;85:39-47.

49. Veeninga AT, Westenberg HG, Weusten JT. Fluvoxamine in the treatment of menstrually related mood disorders. Psychopharmacology (Berl) 1990; 102: 414-6.

50. Freeman EW, Sondheimer SJ, Sammel MD, Ferdoosi T, Lin H. A preliminary study of luteal phase versus symptom-onset dosing with escitalopram for premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66: 769-73.

51. Freeman EW, Jabara S, Sondheimer SJ, Auletto R. Citalopram in PMS patients with prior SSRI failure: a preliminary study. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11: 459-64.

52. Macdougall M, Steiner M. Treatment of premenstrual dysphoria with selective serotonin uptake inhibitors: focus on safety. Expert Opin Drug Saf 2003; 2: 161-6.

53. Hotujac Lj, Babić T, Goričević V, Žunić J, Jukić V, Baudoin Z. Lijekovi s učinkom na živčani sustav. U: Vrhovac B, Reiner Ž, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med-Ekon, 2000, str. 467-69.

54. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA i sur. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 261-6.

55. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ i sur. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 932-9.

56. Miner C, Brown E, McCray S i sur. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin Ther 2002; 24: 417-33.

57. Cohen LS, Miner C, Brown EW i sur. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. Obstet Gynecol 2002; 100: 435-44.

58. Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, Bellew KM, Bridges IM, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. Psychosom Med 2004; 66: 707-13.

59. Landén M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sörvik K, Ysander C, Eriksson E. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. Neuropsychopharmacology

2007;32:153-61

60. Pearlstein TB, Bellew KM, Endicott J, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: remission analysis following a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2005; 2: 53-60.

61. Steiner M, Brown E, Trzepacz P i sur. Fluoxetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder. Arch Women Ment Health 2003; 6: 71-7.

62. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. Psychopharm Bull 1997; 33: 771-4.

63. Čulav-Sumić J, Skočilić Z, Jukić V. Sertaline in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Lijec Vjesn 1999; 121: 234-8.

64. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertaline treatment of premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 2002; 100: 1219-29.

65. Tamayo JM, Gómez G, Barrios R, Holguín J, Adrianzén C. Differential time course efficacy on dysphoric and physical symptoms of the intermittent dosing of fluoxetine in the premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 469-71.

66. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. Neuropsychopharmacology 1995; 12: 167-76.

67. Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. CNS Drugs 2004; 18: 453-68.

68. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 270-5.

69. Berger CP, Presser B. Alprazolam in the treatment of two subsamples of patients with late luteal phase dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled crossover study. Obstet Gynecol 1994; 84: 379-85.

70. Bhatia SC, Bhatia SK. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. Am Fam Physician 2002; 66: 1239-48.

71. Sundström I, Nyberg S, Bixo M, Hammarbäck S, Bäckström T. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in low dose regimen. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 891-9.

72. Palomba S, Orio F Jr, Manguso F i sur. Leuprolide acetate treatment with and without coadministration of tibolone in premenopausal women with menstrual cycle-related irritable bowel syndrome. Fertile Steril 2005; 83: 1012-20.

73. Nyberg S, Bäckström T, Zingmark E, Prudy RH, Poromaa IS. Allopregnanolone decrease with symptome improvement during placebo and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 257-66.

74. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1851-63.

S U M M A R Y

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER

S. ŠTRKALJ-IVEZIĆ, M. KUŠAN-JUKIĆ, A. TIKVICA¹ and D. PAVIČIĆ-BALDANI²

Vrapče Psychiatric Hospital, ¹Sveti Duh General Hospital and ²University Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Many women experience psychological and physical symptoms associated with menstrual cycle. In 3% to 5% of women that meet the criteria for premenstrual dysphoric disorder, the symptoms are severe and impair their social and occupational functioning. Although the etiology of premenstrual dysphoric disorder is unknown, the symptoms of dysphoria, including depression and anxiety, have been associated with serotonergic dysregulation. Selective serotonin reuptake inhibitors, taken only during the symptomatic luteal phase, are considered as first-line therapy for premenstrual dysphoric disorder.

Key words: premenstrual dysphoric disorder, selective serotonin reuptake inhibitors

OSTEOGENESIS IMPERFECTA I DOSTIGNUĆA U STANIČNOJ I GENSKOJ TERAPIJI

INGA MARIJANOVIĆ, MAJA RADNIĆ, IGOR MATIĆ i
IVANA ERCEG-IVKOŠIĆ¹

Zavod za molekularnu biologiju, Biološki odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
i ¹Zavod za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Osteogenesis imperfecta (OI) ili bolest „krhkih kostiju“ je genetska bolest okarakterizirana lomljivim kostima i smanjenom koštanom masom. Razlikujemo 8 različitih tipova OI prema mutacijama koje dovode do različitih fenotipova: I-IV koji su uzrokovani različitim mutacijama u genima za kolagen i V, VI, VII i VIII koji su indirektno povezani s kolagenom. Ta nasljedna bolest vezivnog tkiva najčešće nastaje kao rezultat mutacije u genima *COL1A1* ili *COL1A2* za kolagen tipa I. Iako bolest nije izlječiva, bolesnici s OI podvrgnuti su različitim farmakološkim, kirurškim i fizikalnim terapijama koje uključuju lijekove, operacije te fizikalne terapije kako bi im se poboljšala kvaliteta života. Liječenje za sada ne uklanja genetski uzrok bolesti, pa se stoga aktivno istražuju potencijalne stanične i genske terapije korištenjem različitih animalnih modela. Strategija tih modernih pristupa liječenja je znatno otežana zbog velike genetske raznolikosti same bolesti kao i zbog činjenice da je većina mutacija kod OI dominantno negativna. Otkriće molekularne osnove bolesti omogućilo je korištenje stanica i gena u postizanju uspješnije kontrole i liječenja. U radu su prikazani eksperimentalni modeli koji to potvrđuju.

Ključne riječi: osteogenesis imperfecta, kolagen, transgencijski miševi, stanična i genska terapija

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Inga Marijanović
Zavod za molekularnu biologiju
Prirodoslovno-matematički fakultet
Horvatovac 102a
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 4606279; faks: 01 4606286
Mob: 098 391516;
E-pošta: ingam@zg.biol.pmf.hr

KLASIFIKACIJA OI

Osteogenesis imperfecta je nasljedna bolest vezivnog tkiva. Ozbiljnost bolesti je vrlo različita i varira od intrauterine smrti do doživotnog asimptomatskog fenotipa. Najčešće korištena klasifikacija je Sillencea i sur. (tablica 1) (1) koja oboljele razvrstava u četiri skupine. Patogeneza četiriju osnovnih tipova ili skupina je vezana za kvalitativne ili kvantitativne poremećaje najzastupljenijeg koštanog proteina – kolagena tipa I. Ustanovljeno je da postoje određene skupine OI bolesnika koje se ne mogu svrstati u navedene 4 kategorije jer nemaju mutaciju kolagena tipa I (2) pa je podjela proširena na četiri nove skupine: V, VI, VII i VIII (tablica 1). Relevantna klinička karakteristika svih skupina OI je krkhost kostiju, a ona se pogoršava sljedećim redoslijedom: skupina I < skupine IV, V, VI, VII, VIII < skupina III < skupina II.

OI tipa I je najčešća vrsta OI, a lako se uočava zbog plavih bjeloočnica, minimalne deformiranosti kostiju i nepostojanja *dentinogenesis imperfecta*. Nastaje zbog smanjenja količine kolagena tipa I, a bolesnici s tim promjenama imaju blagi fenotip jer se radi o kvantitativnom defektu.

OI tipa II je najteži oblik bolesti okarakteriziran perinatalnom smrtnošću zbog respiratorne insuficijencije. Prije poroda i za vrijeme poroda dolazi do višestrukih lomova i deformiteta kostiju, bjeloočnice su izrazito tamne, a kosti široke i niske gustoće. Uzrok takvog fenotipa leži u sporadičnim mutacijama i radi se o kvalitativnom defektu.

OI tipa III je teški oblik bolesti s višestrukim deformitetima dugih kostiju te prijelomima od rođenja. Karakteristike bolesnika s tim tipom OI su plave ili sive bjeloočnice, *dentinogenesis imperfecta*, trokutasto

Tablica 1.

Proširena klasifikacija OI prema Sillencu (2)

Skupina	Klinička težina	Karakteristike	Mutacije
I	blaga, nedeformirajući oblik	normalni ili blago niži rast; plave bjeloočnice; nema <i>dentinogenesis imperfecta</i>	prerani STOP kodon u COL1A1
II	perinatalna smrtnost	višestruki prijelomi rebara i dugih kostiju pri rođenju; naglašeni deformiteti; široke duge kosti; niska gustoća kostiju lubanje; tamne bjeloočnice	supstitucija glicina u COL1A1 ili COL1A2
III	jako deformirajući oblik	izražen niži rast, trokutasto lice; jaka skolioza; sivkaste bjeloočnice; <i>dentinogenesis imperfecta</i>	supstitucija glicina u COL1A1 ili COL1A2
IV	umjereno deformirajući oblik	umjereno niži rast; blaga do umjerena skolioza; sivkaste ili bijele bjeloočnice; <i>dentinogenesis imperfecta</i>	supstitucija glicina u COL1A1 ili COL1A2
V	umjereno deformirajući oblik	blago do umjereno niži rast; dislokacija radijalne glave; mineralizirana interkoštana membrana; hiperplastični kalus; bijele bjeloočnice; nema <i>dentinogenesis imperfecta</i>	nepoznata
VI	umjereno do jako deformirajući oblik	umjereno niži rast; skolioza; nakupljanje osteoida u koštanom tkivu; uzorak ribljih ljuski kod koštane lamelacije; bijele bjeloočnice; nema <i>dentinogenesis imperfecta</i>	nepoznata
VII	umjereno deformirajući oblik	blago niži rast; kratki humerusi i femuri; cokska vara; bijele bjeloočnice, nema <i>dentinogenesis imperfecta</i>	smanjena ekspresija CRTAP gena
VIII	umjereno deformirajući oblik	blago niži rast; kratki humerusi i femuri; cokska vara; bijele bjeloočnice, nema <i>dentinogenesis imperfecta</i>	mutacija u LEPRE1

lice, niži rast te je preko 50% bolesnika nepokretno zbog deformacija nastalih zbog mnogih prijeloma. Vodeći uzrok smrti je respiratorna ugroženost.

OI tipa IV klinički je vrlo raznolik. Fenotip bolesnika umjereno je težak i varira od potpune pokretnosti do teških deformacija.

OI tipa V nema mutacije vezane uz kolagen tipa I. Glavna karakteristika je stvaranje hipertrofičnog kalusa, rana kalcifikacija interkoštane membrane te nepravilna lamelarna organizacija kosti. Nasljeđivanje je autosomalno dominantno, a genetički uzrok je za sada nepoznat (3).

OI tipa VI je označen s umjerenim do teškim skeletnim deformacijama i lomovima, a način nasljeđivanja je autosomno recesivan (4). Glavna oznaka prepoznatljivosti su histološke promjene uzorka koštane lamelarizacije („fish-scale“) te prisutnost viška osteoida. Uzrok je također nepoznat, ali se zna da nije vezan uz kolagen tipa I.

OI tipa VII i VIII su umjereno teški do teški oblici bolesti prvi puta zamijećeni u Indijancima u Sjevernom Quebecu, a nasljeđuju se autosomno recesivno (5). Istaknute fenotipske karakteristike su rizomelija i *coxa vara*. Uzrok leži u posttranslacijskoj hidroksilaciji prolinskog ostatka na položaju 986 COL1A1, a ona ovisi o tri proteina: CRTAP (hrskavično vezan protein), LEPRE1 (prolil-3-hidroksilaza-1) i ciklofilin B. Uzrok OI tipa VII leži u smanjenoj ekspresiji CRTAP proteina (6;7), mutacije u LEPRE1 se povezuju s OI VIII (7;8), dok bolesnici s mutacijom u ciklofilinu B još nisu identificirani.

MOLEKULARNA BIOLOGIJA OI

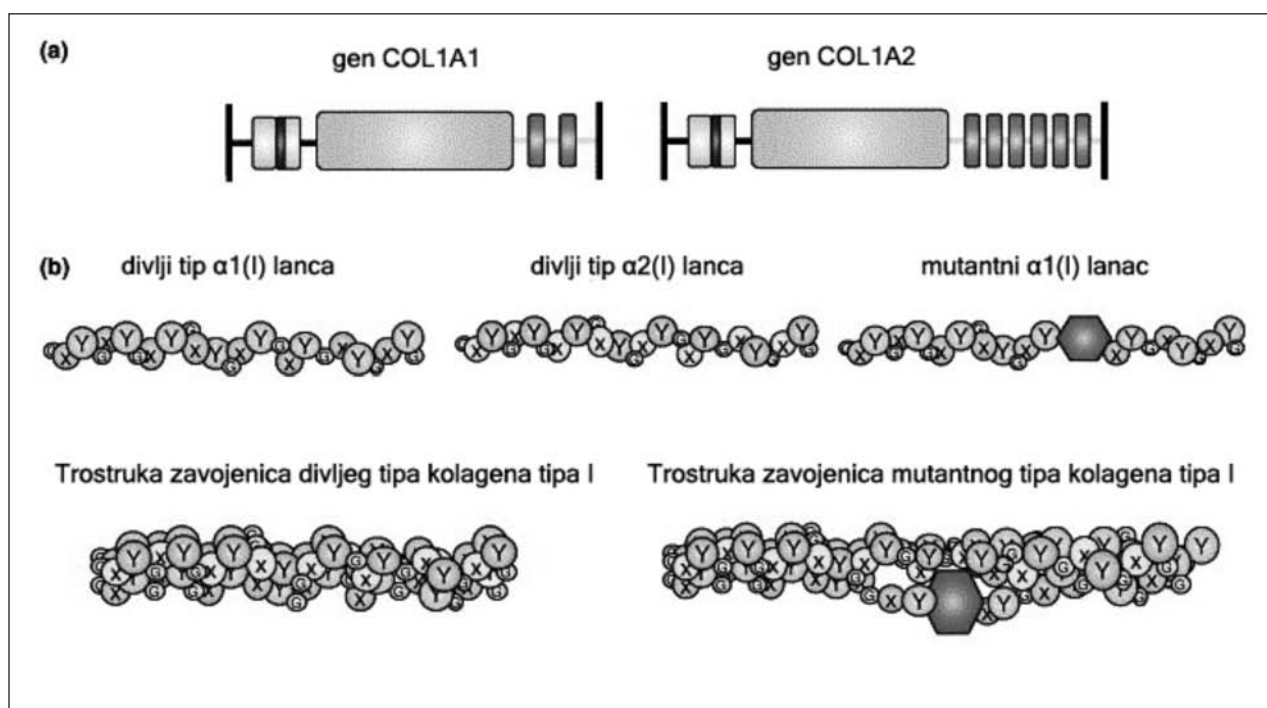
Kolagen i njegova povezanost s OI

Kolagen je protein vlaknastog oblika koji osigurava funkcionalni i strukturalni integritet ljudskog tijela. Najzastupljeniji protein u kostima je kolagen tipa I i čini 90% ukupnih proteina. To je heterotrimer, građen od dva $\alpha 1(I)$ i jednog $\alpha 2(I)$ polipeptidna lanca. Geni COL1A1 i COL1A2 su odgovorni za kolagen tipa I i zastupljeni su u samo jednoj kopiji u genomu, dok je u stanici zastupljeno dvostruko više $\alpha 1(I)$ mRNA nego $\alpha 2(I)$ mRNA. Primarni mRNA transkripti sadrže introne koji se izrezuju i takve procesirane prokolagenske mRNA odlaze u citoplazmu gdje se transliraju u α lance, postranslacijski modificiraju te spontano poprimaju strukturu trostruke zavojnice od C prema N terminalnom kraju (9) (sl. 1). U svakom se lancu nalazi 338 neprekinutih ponavljajućih tripleta Gly-X-Y, gdje X i Y mogu predstavljati bilo koju aminokiselinu, ali najčešće su to prolin i hidroksiprolin (10). Ti tripleti s konzerviranim glicinima su neophodni u oblikovanju stabilne trostruke zavojnice prilikom stvaranja heterotrimernih vlakana. Pogrešna (*misense*) mutacija na mjestu konzerviranog glicina obično dovodi do bolesti OI jer narušava stabilnost trostruke zavojnice. Težina bolesti se upravo proporcionalno povećava s pozicijom mutacije od N prema C kraju proteina (11). Uz mutacije kolagena vezana su četiri tipa OI – OI I, II, III i IV, dok je za OI V, VI, VII i VIII karakteristična normalna molekula kolagena tipa I, a poremećaj se veže uz enzime koji sudjeluju u sintezi te postranslacijskim modifikacijama kolagenskog heterotrimeričara.

Osteogenesis imperfecta tipa I

Abnormalnost vezana uz OI tipa I je kvantitativnog karaktera, a to je smanjena produkcija kolagena tipa I bez strukturne promjene proteina. Jedan od primjera mutacije koja dovodi do tog tipa OI je utišavanje jednog alela za $\alpha 1(I)$ lanac što rezultira polovicom količine $\alpha 1(I)$ mRNA u stanici (12,13). Kako stabilna kolagenska molekula treba dva takva lanca, ukupna proizvodnja kolagena tipa I

se naziva „samoubilačkim modelom“ jer će tri od četiri kolagenske molekule sadržavati jedan ili dva abnormalna $\alpha 1(I)$ lanca čineći ih strukturalno nestabilnim (16) (sl. 1). Najčešći molekularni defekt tog letalnog oblika OI su različite delecijske mutacije, odnosno točkaste mutacije koje za posljedicu imaju supstituciju glicina u COL1A1 ili COL1A2 s nekom drugom aminokiselinom što ima kobni učinak na oblikovanje trostruke zavojnice. Težina bolesti ovisi



Sl. 1. Shematski prikaz gena COL1A1 i COL1A2 i dijelova divljeg tipa i mutantnog kolagena tipa I (cit. 65). (a) promotori, TATA „boxes“, 52 egzona i introna i poliA signali u 3' netranslatirajućoj regiji su naznačeni. Geni su veličine ~18 i 39 Kb (AF017178 i AF004877). (b) Zavojnica kolagena tipa I se sastoji od dva $\alpha 1(I)$ i jednog $\alpha 2(I)$ lanca. Formiranje i stabilnost trostruke zavojnice ovisi o ponavljajućem slijedu aminokiselina G-X-Y (G je glicin, X je najčešće prolin i Y je hidroksiprolin). Supstitucija glicina, označena većim šesterokutom, ometa formiranje i stabilnost zavojnice i dovodi do OI.

je ograničena količinom $\alpha 1(I)$ lanaca (14). Uzroci mogu biti prerani stop signal, pomak okvira čitanja, mutacija mjesta bitnog za RNA izrezivanje u COL1A1 ili mutacija mjesta bitnog za RNA izrezivanje u COL1A2. Najčešći razlog utišavanja jednog alela je prerani stop kodon u slijedu gena. Rezultat je skraćeni produkt koji se degradira i ne sudjeluje u oblikovanju zavojnice kolagena tipa I (15). Način nasljeđivanja ove vrste mutacije je autosomalno dominantan.

Osteogenesis imperfecta tipa II

Za razliku od prethodnog modela koji uzrokuje blagi oblik bolesti, OI tipa II je najteži letalni oblik. Uzrok je u tome što se mutirani abnormalni prokolagenski lanac ugrađuje u trostruku zavojnicu i narušava stabilnost kolagenske molekule. To

o lokaciji mutacije tako da je bolest teža što je mutacija bliže C kraju polipeptidnog lanca (17).

Osteogenesis imperfecta tipa III

OI tipa III je najteži neletalni oblik OI. U najbolje proučenom slučaju se utvrdilo da se radi o mutaciji prisutnoj u oba lanca DNA, što dovodi do izostavljanja $\alpha 2(I)$ propeptida. Posljedica je trimer sastavljen samo od $\alpha 1(I)$ polipeptida (18,19).

Osteogenesis imperfecta tipa IV

OI tipa IV je blagi, deformirajući oblik bolesti. Bolesnici imaju dvije vrste kolagena tipa I, jedan normalan, dok drugi sadrži mutaciju u $\alpha 2(I)$ lancu. Najčešće se radi o supstituciji glicina po sredini ili bliže C kraju zavojnice (20).

ANIMALNI MODELI ZA OI

Animalni OI modeli su neophodni u razumijevanju molekularnih mehanizama uzroka bolesti (tablica 2). Njihova vrijednost je neprocjenjiva pri testiranju učinkovitosti i sigurnosti novih lijekova te u razvoju novih terapijskih pristupa kao što su stanična i genska terapija.

i fenotipska varijabilnost u miševa BrtlIV, od teškog do letalnog, što korelira s različitim fenotipovima u nesrodnih bolesnika koji nose istu mutaciju (24). Na tim modelima su detaljno ispitani svi aspekti varijabilnosti fenotipa poput rasta, deformiranosti rebara, smanjena mineralizacija kostiju, dezorganiziranost kralješaka, osteoporoza, dok su na molekularnoj razini, količine mRNA i proteina vrlo slične.

Tablica 2.

Mišji OI modeli

Ime OI miša (br. ref.)	Uzrok	Posljedica
COL1A1 (19)	supstitucija glicina na položaju 859 u $\alpha 1(I)$ lancu	dominantno-negativan fenotip i perinatalna smrt
MOV-13 (20;53)	ugradnja kopije provirusa Moloney leukemije u 1. intron $\alpha 1(I)$ gena	onemogućeno prepisivanje jednog COL1A1 gena
Knock-in BrtIII (21)	ubacivanje intronskog nekolagenskog slijeda u $\alpha 1(I)$ lanac Cre/lox rekombinacijom	deformacija kolagenske zavojnice i letalni fenotip
Knock-in BrtIV (21)	supstitucija glicina na položaju 349 u $\alpha 1(I)$ lancu Cre/lox rekombinacijom	deformacija kolagenske zavojnice
COL1A1 minigen (22)	humani mutirani COL1A1 transgen	deformacija kolagenske zavojnice
OI (25)	G delecija na poziciji nt3983 COL1A2 gena	stvaranje pro $\alpha 1(I)$ homotrimer

Prvi transgenični miš s OI sadržavao je dominantno-negativnu mutaciju čiji je rezultat supstitucija glicina na položaju 859 $\alpha 1(I)$ lanca, što dovodi do smanjenja proizvodnje kolagena tipa I i perinatalne smrti. Na tom je modelu pokazano da manje od 10% mutiranog kolagena uzrokuje smanjenje ukupnog sadržaja kolagena tipa I za 50% (21). Miš MOV-13 je nastao nakon infekcije mišjih embrija retrovirusom leukemije Moloney. Tijekom infekcije dolazi do ugradnje virusnog u mišji genom i to na poziciji prvog introna gena za kolagen $\alpha 1(I)$. Posljedica je gubitak aktivnosti mišjeg COL1A1 gena. Heterozigotni niševi MOV-13 nose blagi OI fenotip i nalikuju OI tipu I čovjeka. Posljedica mutacije u heterozigota je smanjena količina u nemineraliziranim tkivima, gubitak sluha te lomljivost kostiju prilikom biomehaničkih pokusa, ali ne i spontano (22). Homozigotni MOV-13 umiru *in utero* zbog izostanka sinteze kolagena tipa I. Uzrok fetalne smrti su defekti u razvoju vaskularnih organa: nekroza eritropoetskih i mezenhimskih stanica te pucanja glavnih krvnih žila (23). Mišji modeli s ubacajem slijeda DNA („knock-in“) nazvani „brittle“ ili „krhki“, BrtIII i BrtIV, su nastali korištenjem Cre/lox rekombinacijskog sustava (24). Miševi BrtIII imaju fenotip nalik letalnom OI tipa II što je rezultat ubacivanja intronskog nekolagenskog slijeda u kolagensku zavojnicu. BrtIV miševi su heterozigoti za supstituciju glicina na položaju 349 jednog $\alpha 1(I)$ alela predstavljajući mutaciju pronađenu u bolesnika s OI tipa IV s umjereno teškim fenotipom. Utvrđena je

Miš minigen je jedini OI model koji sadrži ljudski mutirani COL1A1 transgen (25). Transgen se sastoji od 4.5 kb promotorskog slijeda, egzona i introna od 1-5, te od 46-52 te 2 kb 3' slijeda (26). Skraćeni protein koji se stvara iz transgena ulazi u interakciju s $\alpha 2(I)$ lancima divljeg tipa deformirajući stvaranje kolagenske zavojnice (27). To dovodi do teškog dominantno-negativnog oblika OI s varijabilnim fenotipovima.

OI miš je fenotipska kopija mutacije koja se javlja u prirodi te uzrokuje OI tipa III u čovjeka (28). Tim miševima nedostaje pro $\alpha 2(I)$ lanac zbog G delecije na poziciji nt3983 COL1A2 gena što uzrokuje pomak okvira čitanja posljednjih 48 aminokiselina. To sprječava ugradnju pro $\alpha 2(I)$ lanaca u kolagenski heterotrimer i dovodi do stvaranja pro $\alpha 1(I)$ homotrimer i teškog oblika OI (29). Kolagensko vlakno u tih modela pokazuje smanjenu rezistenciju na stres, a analize rentgenske difrakcije otkrile su da je poremećeno aksijalno pakiranje što dalje uzrokuje gubitak bočnog pakiranja kristala kolagenske molekule (30).

Korištenje animalnih modela omogućava promatranje dugoročnog utjecaja neke terapije i to u relativno kratkom vremenu i olakšava procjenu čvrstoće kosti. Prednost animalnih modela u istraživanju je i ta što omogućavaju promatranje iste mutacije generacijama u stabilnom genetičkom okruženju (9).

STANIČNA TERAPIJA

Terapijski potencijal koji pokazuju matične stanice odrasle osobe potakao je interes za primjenu stanične terapije kod raznih oboljenja. Matične stanice odraslih, osim što imaju sposobnost samoobnavljanja i zadržavanja nediferenciranog fenotipa, mogu diferencirati u različita tkiva ovisno o signalima koje primaju. Matične stanice izolirane iz koštane srži imaju potencijal diferenciranja *in vivo* i *ex vivo* u različite linije stanica vezivnog tkiva (poput stanica kosti, hrskavice, mišića i masnih stanica) te u epitelne stanice i rane neuralne progenitore (26,31). Intenzivan rad na ljudskim matičnim stanicama i napredak u njihovoj izolaciji, umnožavanju i karakterizaciji omogućio je razvoj staničnih terapija za genske bolesti poput OI (32). To je dovelo do hipoteze da transplantacija koštane srži zdravih osoba dovodi do poboljšanja kliničke slike OI bolesnika. Da bi taj pristup bio uspješan, unesene stanice koštane srži moraju pronaći put do kostiju, diferencirati u osteoblaste i proizvoditi zdravu kost (2). Transplantacije su primijenjene na maloj skupini djece s teškim oblikom OI (33,34), a rezultati su bili različiti. Iako se pokazalo da su neki osteoblasti porijeklom iz donora, klinički su učinci bili vrlo kratkoročni (34,35). Rezultat postupka transplantacije je bio porast duljine tijela i koštane mineralizacije, ali definitivno nije došlo do izlječenja (34). Nakon toga je na istim pacijentima terapija modificirana. Infuzijom su primili izolirane mezenhimske matične stanice koštane srži. Slično kao i prvi put, donorske stanice su bile detektirane u nekoliko tkiva, uključujući kost. Rezultati su pokazali da su se donorske stanice koštane srži ugradile u nekoliko tkiva, diferencirale u osteoblaste i kožne fibroblaste te dovele do poboljšanja kliničke slike. Postotak donorskih osteoblasta iznosio je manje od 1%, a porast brzine rasta 6 mjeseci nakon transplantacije iznosio je 60%-94% (34). Međutim, smatra se da je mjerenje brzine rasta u tako kratkom vremenu u djece s koštanim deformacijama teško i nepouzđano (2).

Osim navedene transplantacije koštane srži i alogenične transplantacije mezenhimskih matičnih stanica koštane srži razmatra se još jedan postupak transplantacije autolognih mezenhimskih matičnih stanica koje su modificirane da proizvode normalni kolagen tipa I (2).

GENSKA TERAPIJA

Uz staničnu terapiju, intenzivno se istražuju mogućnosti genske terapije. Kako su uzroci OI različite mutacije poput nul-alela i dominantno-

negativnih mutacija u *COL1A1* i *COL1A2*, razmatra se genska terapija s mnogo različitih pristupa. Kod nul-mutacija je dovoljno unijeti funkcionalni alel u ciljna tkiva. Kod dominantno-negativnih mutacija liječenje je dodatno komplicirano postojanjem mutantnog alela čiju ekspresiju treba prvo suprimirati pa tek onda zamijeniti funkcionalnim alelom. Veličina kolagenskog gena kao i kompleksnost regulatornih elemenata dodatno otežavaju genski pristup OI terapiji (26).

Paralelno s navedenim pristupima razvija se i primjena korekcije aktivnosti mutiranog alela na animalnim OI modelima. Tako se razvija korištenje antisense oligonukleotida (36,37), ribozima (38-40) i malih interferirajućih RNA (siRNA) (41).

Tehnologija *antisense* koristi oligonukleotide komplementarne slijedu koji se želi degradirati. *Antisense* oligonukleotid (ASO) će hibridizirati s mRNA koja sadrži mutaciju, zbog komplementarnosti, a nakon toga će stanični mehanizam za obranu prepoznati nastalu dvolančanu molekulu kao stranu i degradirati je. Strategija je testirana na mišjim stanicama NIH3T3 koje endogeno proizvode kolagen tipa I, ali su dodatno transfektirane s ljudskim minigenom *COL1A1*. Primjenom *antisense* oligonukleotida postignuta je supresija proizvodnje ljudskog minigena *COL1A1* od 38% do 80% (26,36,37). Napravljeni su i transgenični miševi s *antisense* transgenom za minigen *COL1A1* i križani s minigen miševima. Potomstvo tih miševa je pokazalo smanjenu smrtnost zbog minigen fenotipa od 93% do 27% (42). Izrađeni su i *antisense* oligonukleotidi za točkastu mutaciju u transkriptu *COL1A2* koja se nalazi na mjestu važnom za izrezivanje introna i uzrokuje deleciju cijelog egzona 16 (43). ASO su testirani na fibroblastima porijeklom iz pacijenta s OI te je postignuta supresija proizvodnje mutantnog proteina za 50%-85%. Iako je supresija prilično uspješna, upotreba tog pristupa za sada je otežana kratkim poluživotom nemodificiranih ASO i toksičnosti kemijskih modificiranih ASO (26).

Ribozimi su enzimi RNA koji se mogu dizajnirati tako da ciljano cijepaju transkript specifičnog slijeda. Građeni su od katalitičke „jezgre“ i *antisense* „ruku“ koji omogućuju pronalaženje ciljanog transkripta (44). Pet ribozima određenih da prepoznaju dvije *COL1A1* mutacije su uspješno smanjili količinu mutantnih transkripata *in vitro* (45). Također je pokazano da su za 50% smanjili pojavu mutantne mRNA *COL1A1* u fibroblastima iz pacijenta s OI (46). Iako ribozimi poput ASO mogu suprimirati ciljnu molekulu, upotreba *in vivo* se pokazala vrlo teškom, što upućuje na daljnju potragu za novim terapijskim pristupima (26).

Noviji molekularni alat, interferencija RNA (RNAi), postiže supresiju genske ekspresije na vrlo precizan o slijedu ovisan način (46). Tehnologija RNAi koristi male dvolančane molekule RNA, nazvane siRNA, čija veličina iznosi između 19 – 27 nukleotida. Kombiniranje tehnologije RNAi s tehnologijom mezenhimalnih matičnih stanica dovela je do razvoja novog terapijskog pristupa neovisnog o mutaciji za dominantno-negativne oblike OI (26,41). OI je u svojoj genskoj podlozi vrlo heterogena bolest za koju je odgovorno barem 250 različitih mutacija u genima *COL1A1* i *COL1A2*. To čini vrlo teškim, pa i financijski nemogućim, proizvodnju specifičnih supresora za svako mutacijsko mjesto. Zbog toga se pristupilo razvoju novog pristupa liječenja koji je neovisan o određenoj mutaciji i koji se može primijeniti na pacijente s različitim mutacijama. Predloženo je nekoliko takvih strategija neovisnih o mutacijama (26).

Najteži oblik bolesti uzrokuje dominantno negativna mutacija alela *COL1A1*, a prevođenje takvog alela u nul-alel dovodi do pojave samo blagog fenotipa OI tipa I (47). Da bi se to postiglo iskorišten je integrirajući adeno-srodni virus (AAV) za prekidanje gena *COL1A1* unutar egzona 1 u mezenhimalnim matičnim stanicama. Uspješnost ciljane ugradnje bila je 31%-90%, podjednako raspoređene u oba alela, mutiranom i normalnom. Potaknuta je diferencijacija tih stanica prema osteoblastnoj liniji. Kada su takve stanice potkožno implantirane u imunodeficientne miševе, došlo je do poboljšanja kvalitete stvorene kosti.

Osim korištenja homologne rekombinacije za prekidanje kolagenskog gena koriste se još tri dodatne strategije (48). Dvije strategije koriste supresiju oba alela, mutantni i divlji tip, uz dodatak zamjenskog gena koji je izmijenjen tako da izbjegne supresiju. Treća strategija uključuje supresiju mutantnog alela na polimorfnom mjestu pa alel divljeg tipa može izbjeći supresiju jer sadrži drugu varijantu tog polimorfnog mjesta (38,41,48-50). Supresija je neovisna o mutaciji jer se temelji na polimorfnim mjestima i provodi korištenjem ribozima. Ribozim je ugrađen u retrovirus kojim su transfektirane mezenhimalne matične stanice te je postignuta 50%-tna supresija ciljanog polimorfnog alela na razini RNA i proteina (39). Kada je isti polimorfizam korišten kao ciljni slijed za siRNA, postignuta je 85%-tna supresija u mezenhimalnim matičnim stanicama (41). Međutim, uz supresiju

polimorfnog alela, došlo je i do supresije alternativnog alela, što je nepoželjna pojava tako da je potraga za novim terapijskim rješenjem nastavljena.

Uspjeh bilo kojeg od do sada opisanih pristupa uvelike će ovisiti o vektoru koji će biti uporabljen za unošenje tih nukleotidnih slijedova u ciljane stanice i tkiva te koji će odrediti ekspresiju transgena u odgovarajućoj količini na odgovarajućem mjestu, bez poticanja imunološkog odgovora. Geni za *COL1A1* i *COL1A2* su jako veliki što onemogućuje korištenje nekoliko dobrih virusnih vektora, tako da u daljnjem razmatranju preostaju retrovirusi, adenovirusi, adeno-srodni virusi, fizičke i kemijske metode transfekcije, umjetni kromosomi sisavaca te bakteriofagni integralni sustav (26). Problem kod korištenja retrovirusa je insercijska mutagenaza koja je u kliničkoj fazi liječenja SC-IDA vjerojatno uzrokovala leukemiju u troje od 11 djece (51). Upotrebu adenovirusa ograničava to što se ne integriraju u genom pa je i ekspresija željenog transgena prolazna. Adeno-srodni virusi imaju mnogo pozitivnih karakteristika poput integracije u genom, veliki raspon stanica domaćina i nepovezanost s patološkim stanjima u ljudi, ali zato imaju limitiranu veličinu inserta na oko 4 kb (52). To onemogućava unošenje velikih kolagenskih gena, ali su primjenjivi i intenzivno se koriste za unošenje prethodno opisanih inovativnih molekula za ciljanu supresiju mutiranog alela (47).

Zbog virusne integracije i imunološkog odgovora na prisutnost virusa, sve se više istražuju nevirusne metode unosa gole DNA, korištenjem raznih fizičkih i kemijskih sredstava, poput lipida, polimera i elektroporacije (53,54). Najveće ograničenje tih metoda je prolaznost ekspresije transgena.

Veliki potencijal pokazuju novi pristupi temeljeni na integraciji faga *Streptomyces* ΦC31 kojom se postiže jednosmjerna rekombinacija na specifičnom mjestu (55-57). Veliki DNA fragmenti se tako mogu integrirati u genom na određeno mjesto, a ne nasumce na bilo koje mjesto. Umjetni kromosomi sisavaca također omogućuju unošenje velikih DNA fragmenata u stanice. Buduća istraživanja će svakako pokazati koja od opisanih strategija ima prednost za primjenu u genskoj terapiji bolesti *osteogenesis imperfecta*.

OI TERAPIJE U PRIMJENI

Standardno liječenje OI obuhvaća razne kirurško-ortopedske tehnike, te liječenje bisfosfonatima. Tipične kliničke osobine OI pacijenata uključuju poremećaje kostiju i zglobova poput lomljivosti kostiju, osteopenije, rastezljivosti ligamenata, niskog rasta (58). Ciljevi ortopedske terapije su usmjereni na ublažavanje deformiteta te uspostavu što normalnije funkcije lokomotornog sustava. Usavršavaju se postojeće kirurške tehnike za ispravljanje takvih deformiteta te se razvijaju nove od kojih je najznačajnije korištenje intramedularnih samoprodužujućih čavala (59). Značajnu ulogu u terapiji ima i fizikalna terapija da bi se spriječile kontrakture i gubitak koštane mase zbog nepokretnosti (60). Ortopedska pomagala se koriste da bi se zaštitile noge u ranim fazama kretanja (61).

Terapije lijekovima poput fluorida, magnezijeva oksida, kalcitonina i anaboličkih steroida nisu dale željeni učinak (58,60,61). Napredak je postignut cikličkim intravenskim terapijama s pamidronatom (3-amino-1-hidroksipropiliden-bisfosfonat) (62). Pamidronat je bisfosfonat druge generacije kemijskom strukturom analogan pirofosfatu koji je prirodni inhibitor resorpcije kosti. Terapija bisfosfonatima, inhibitorima resorpcije kosti, ima učinak povećanja gustoće kosti i smanjenja broja prijeloma u OI pacijenata (63). Daljni razvoj bisfosfonatne terapije ide u smjeru neinvazivne odnosno oralne primjene. Zolendroična kiselina je novi snažni bisfosfonat, ali su rezultati kliničkih ispitivanja još nedostupni (7,64).

ZAKLJUČAK

Biokemijsko, genetičko i kliničko istraživanje posljednjih godina je znatno doprinijelo boljem razumijevanju patogeneze OI. Identificirani su novi oblici bolesti, a spoznaje o genskoj podlozi i patofiziologiji su pridonijele napretku kirurških tehnika i razvoju lijekova koji ublažavaju simptome bolesti. OI bolesnici danas primaju multidisciplinski tretman: farmakološki, ortopedski i fizikalni. Stanična terapija matičnim stanicama je postigla skroman uspjeh kod animalnih modela i ljudi. Genska terapija sa svim svojim problemima poput unosa DNA u ciljno tkivo - kostur, načina supresije mutantnog alela te ekspresije zamjenskog gena, još nije dovedena do tog stupnja da je sigurna i primjenjiva

za čovjeka. Koncept kombiniranja stanične i genske terapije, posebno uz razvoj tehnologije RNAi i novih metoda neovisnih o mutacijama, daje nadu da bi OI uskoro mogla postati znatno blaža bolest. Znanstveni napredak postignut u razvoju novih terapijskih pristupa liječenju je ohrabrujući, ali još uvijek preostaje dosta rada da bi se istraživački trijumfi preveli u klinički primjenjivu terapiju za OI.

LITERATURA

1. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-16.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
3. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: Update on presentation and management. *Rev Endocrinol Metab Disord* 2008; 9: 153-60.
4. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-8.
5. Ward LM, Rauch F, Travers R i sur. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 31: 12-8.
6. Morello R, Bertin TK, Chen Y i sur. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006; 127: 291-304.
7. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med* 2009; 11: 375-85.
8. Cabral WA, Chang W, Barnes AM i sur. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007; 39: 359-65.
9. Rowe DW, Shapiro JR. Osteogenesis Imperfecta. U: Avioli LM, Krane SM, ur. *Metabolic Bone Disease*. Third ed. San Diego, CA: Academic Press, 1998, 651-95.
10. Byers PH, Cole WG. Osteogenesis Imperfecta. U: Royce PM, Steinmann B, ur. *Connective Tissue and its Heritable Disorders*. New York: Wiley-Liss, 2002; 385-430.
11. Byers PH. Inherited disorders of collagen gene structure and expression. *Am J Med Genet* 1989; 34: 72-80.
12. Willing MC, Pruchno CJ, Atkinson M, Byers PH. Osteogenesis imperfecta type I is commonly due to a COL1A1 null allele of type I collagen. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 508-15.
13. Willing MC, Pruchno CJ, Byers PH. Molecular heterogeneity in osteogenesis imperfecta type I. *Am J Med Genet* 1993; 45: 223-7.

14. Tkocz C, Kuhn K. The formation of triple-helical collagen molecules from alpha-1 or alpha-2 polypeptide chains. *Eur J Biochem* 1969; 7: 454-62.
15. Redford-Badwal DA, Stover ML, Valli M, McKinstry MB, Rowe DW. Nuclear retention of COL1A1 messenger RNA identifies null alleles causing mild osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 1996; 97: 1035-40.
16. Prockop DJ, Chu ML, de WW, Myers JC i sur. Mutations in osteogenesis imperfecta leading to the synthesis of abnormal type I procollagens. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 460: 289-97.
17. Bateman JF, Moeller I, Hannagan M, Chan D, Cole WG. Characterization of three osteogenesis imperfecta collagen alpha 1(I) glycine to serine mutations demonstrating a position-dependent gradient of phenotypic severity. *Biochem J* 1992; 288: 131-5.
18. Nicholls AC, Pope FM, Schloon H. Biochemical heterogeneity of osteogenesis imperfecta: New variant. *Lancet* 1979; 1: 1193.
19. Nicholls AC, Osse G, Schloon HG i sur. The clinical features of homozygous alpha 2(I) collagen deficient osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1984; 21: 257-62.
20. Superti-Furga A, Pistone F, Romano C, Steinmann B. Clinical variability of osteogenesis imperfecta linked to COL1A2 and associated with a structural defect in the type I collagen molecule. *J Med Genet* 1989; 26: 358-62.
21. Stacey A, Bateman J, Choi T, Mascara T, Cole W, Jaenisch R. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta in transgenic mice bearing an engineered mutant pro-alpha 1(I) collagen gene. *Nature* 1988; 332: 131-6.
22. Bonadio J, Saunders TL, Tsai E i sur. Transgenic mouse model of the mild dominant form of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 7145-9.
23. Lohler J, Timpl R, Jaenisch R. Embryonic lethal mutation in mouse collagen I gene causes rupture of blood vessels and is associated with erythropoietic and mesenchymal cell death. *Cell* 1984;38: 597-607.
24. Forlino A, Porter FD, Lee EJ, Westphal H, Marini JC. Use of the Cre/lox recombination system to develop a non-lethal knock-in murine model for osteogenesis imperfecta with an alpha1(I) G349C substitution. Variability in phenotype in BrlIIV mice. *J Biol Chem* 1999; 274: 37923-31.
25. Khillan JS, Olsen AS, Kontusaari S, Sokolov B, Prockop DJ. Transgenic mice that express a mini-gene version of the human gene for type I procollagen (COL1A1) develop a phenotype resembling a lethal form of osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1991; 266: 23373-9.
26. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med* 2005; 11: 299-305.
27. Prockop DJ, Colige A, Helminen H, Khillan JS, Pereira R, Vandenberg P. Mutations in type 1 procollagen that cause osteogenesis imperfecta: effects of the mutations on the assembly of collagen into fibrils, the basis of phenotypic variations, and potential antisense therapies. *J Bone Miner Res* 1993; 8 Suppl 2: 489-92.
28. Chipman SD, Sweet HO, McBride DJr i sur. Defective pro alpha 2(I) collagen synthesis in a recessive mutation in mice: a model of human osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1701-5.
29. Saban J, Zussman MA, Havey R, Patwardhan AG, Schneider GB, King D. Heterozygous oim mice exhibit a mild form of osteogenesis imperfecta. *Bone* 1996; 19: 575-9.
30. McBride DJ, Choe V, Shapiro JR, Brodsky B. Altered collagen structure in mouse tail tendon lacking the alpha 2(I) chain. *J Mol Biol* 1997; 270: 275-84.
31. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 568-84.
32. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK i sur. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8932-7.
33. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA i sur. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999; 5: 309-13.
34. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL i sur. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001; 97: 1227-31.
35. Gerson SL. Mesenchymal stem cells: no longer second class marrow citizens. *Nat Med* 1999; 5: 262-4.
36. Colige A, Sokolov BP, Nugent P, Baserga R, Prockop DJ. Use of an antisense oligonucleotide to inhibit expression of a mutated human procollagen gene (COL1A1) in transfected mouse 3T3 cells. *Biochemistry* 1993; 32: 7-11.
37. Laptev AV, Lu Z, Colige A, Prockop DJ. Specific inhibition of expression of a human collagen gene (COL1A1) with modified antisense oligonucleotides. The most effective target sites are clustered in double-stranded regions of the predicted secondary structure for the mRNA. *Biochemistry* 1994; 33: 11033-9.
38. Grassi G, Forlino A, Marini JC. Cleavage of collagen RNA transcripts by hammerhead ribozymes in vitro is mutation-specific and shows competitive binding effects. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 3451-8.
39. Millington-Ward S, Allers C i sur. Validation in

- mesenchymal progenitor cells of a mutation-independent ex vivo approach to gene therapy for osteogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2201-6.
40. Smicun Y, Kilpatrick MW, Florer J i sur. Enhanced intracellular availability and survival of hammerhead ribozymes increases target ablation in a cellular model of osteogenesis imperfecta. *Gene Ther* 2003; 10: 2005-12.
41. Millington-Ward S, McMahon HP, Allen D i sur. RNAi of COL1A1 in mesenchymal progenitor cells. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 864-6.
42. Khillan JS, Li SW, Prockop DJ. Partial rescue of a lethal phenotype of fragile bones in transgenic mice with a chimeric antisense gene directed against a mutated collagen gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6298-302.
43. Wang Q, Forlino A, Marini JC. Alternative splicing in COL1A1 mRNA leads to a partial null allele and two in-frame forms with structural defects in non-lethal osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem* 1996; 271: 28617-23.
44. Cech TR. Ribozymes, the first 20 years. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(Pt 6): 1162-6.
45. Toudjarska I, Kilpatrick MW, Niu J, Wenstrup RJ, Tsiouras P. Delivery of a hammerhead ribozyme specifically downregulates mutant type I collagen mRNA in a murine model of osteogenesis imperfecta. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 2001; 11: 341-6.
46. Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 457-67.
47. Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR i sur. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science* 2004; 303: 1198-201.
48. Millington-Ward S, O'Neill B i sur. Strategies in vitro for gene therapies directed to dominant mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1415-26.
49. Millington-Ward S, O'Neill B, Kiang AS, Humphries P, Kenna PF, Farrar GJ. A mutation-independent therapeutic strategem for osteogenesis imperfecta. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 1999; 9: 537-42.
50. O'Neill B, Millington-Ward S, O'Reilly M i sur. Ribozyme-based therapeutic approaches for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2863-9.
51. Hacein-Bey-Albina S. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-S171. *Science* 2003; 302: 415-9.
52. Lundstrom K. Latest development in viral vectors for gene therapy. *Trends Biotechnol* 2003; 21: 117-22.
53. Kichler A. Gene transfer with modified polyethylenimines. *J Gene Med* 2004; 6 Suppl 1: 3-10.
54. Kumar VV, Singh RS, Chaudhuri A. Cationic transfection lipids in gene therapy: successes, set-backs, challenges and promises. *Curr Med Chem* 2003; 10: 1297-306.
55. Groth AC, Olivares EC, Thyagarajan B, Calos MP. A phage integrase directs efficient site-specific integration in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5995-6000.
56. Groth AC, Calos MP. Phage integrases: biology and applications. *J Mol Biol* 2004; 335: 667-78.
57. Schnieke A, Harbers K, Jaenisch R. Embryonic lethal mutation in mice induced by retrovirus insertion into the alpha 1(I) collagen gene. *Nature* 1983; 304: 315-20.
58. Primorac D, Rowe DW, Mottes M i sur. Osteogenesis Imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *Cro Med J* 2001; 42: 393-415.
59. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 52-7.
60. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003; 12: 77-87.
61. Gerber LH, Binder H, Berry R i sur. Effects of withdrawal of bracing in matched pairs of children with osteogenesis imperfecta. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 46-51.
62. Castells S. New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1973; 93: 239-49.
63. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclical pamidronate therapy in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 347-52.
64. Schwartz s, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008; 47: 19-24.
65. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med* 2005; 11: 299-305, with permission from Elsevier.

S U M M A R Y

OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND ACHIEVEMENTS IN CELL AND GENE THERAPY

I. MARIJANOVIĆ, M. RADNIĆ, I. MATIĆ and I. ERCEG-IVKOŠIĆ¹

*Division of Biology, Department of Molecular Biology, Faculty of Science, University of Zagreb, and ¹University
Department of Gynecology and Obstetrics, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Osteogenesis imperfecta (OI) or "brittle bone" disease is characterized by fragile bones, skeletal deformity, and growth retardation. Depending on the mutation and related phenotype, OI is classified into types I-IV, which are caused by different mutations in collagen genes, and types V-VIII, which are indirectly but not directly collagen related. The most common cause of this inheritable disorder of connective tissue are mutations affecting the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. There is no cure for OI and current treatments include surgical intervention, use of prostheses and physical therapy. Pharmacological agents have also been tried with limited success, with the exception of recent use of bisphosphonates, which have been shown to have some effect in bone mass acquisition. Since OI is a genetic disease, these agents are not expected to alter the course of collagen mutations. Recent technology in molecular biology has led to the development of transgenic models of OI, which are necessary for development of cell and gene therapies as potential treatments for OI and are currently being actively investigated. However, the design of gene therapies for OI is complicated by genetic heterogeneity of the disease and by the fact that most of OI mutations are dominant negative where the mutant allele product interferes with the function of the normal allele. Therefore, therapy needs to include suppression of the mutant allele and introduction of the wild type allele. The present review will discuss the classification of OI and molecular changes seen in different types of OI and transgenic murine models that mimic different types of OI. Cell therapy, gene therapy, and a combination of both represent new approaches in OI therapy development that are being investigated as potential future treatments for OI. Modest success of cell therapy, encouraging results of gene therapy in vitro and in animal models as well as their problems and limitations for use in humans will be presented.

Key words: osteogenesis imperfecta, collagen, transgenic mice, cell and gene therapy

HERNIJE LUMBOSAKRALNE KRALJEŽNICE - ANALIZA TEMELJEM CT DIJAGNOSTIKE

MARINA TITLIĆ^{1,2}, KREŠIMIR KOLIĆ³, KREŠIMIR DOLIĆ³, VLADIMIR BOSCHI⁴,
ŽELJKA JOSIPOVIĆ-JELIĆ⁵ i MIRNA BRADIĆ-HAMMOUD⁵

¹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,

³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Split,

⁴Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Split i ⁵Poliklinika Medikol, Zagreb, Hrvatska

Provedeno je retrospektivno istraživanje da bi se utvrdila učestalost pojedinih vrsta hernija intervertebralnog diska lumbalne regije. U ispitivanoj skupini bolesnika nismo utvrdili razlike prema dobi i spolu u ispitivanoj skupini bolesnika. Najčešće dijagnosticirane hernije intervertebralnog diska su na razini L5 – S1 i L4 – L5. Istraživanjem je utvrđeno da je dorzomedijalna protruzija intervertebralnog diska ispitivane regije najčešća, a slijedi dorzolateralna i najrjeđe foraminalna protruzija intervertebralnog diska. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da ne postoji značajna razlika učestalosti hernije intervertebralnog diska lumbalne regije prema spolu kao ni prema životnoj dobi.

Ključne riječi: intervertebralni disk, protruzija, CT

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marina Titlić, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1
Split 21 000, Hrvatska
E-pošta: marina.titlic@gmail.com

UVOD

Kralježnica je koštani stup sastavljen od 33 ili 34 kralješka koji su spojeni zglobovima ili su međusobno srasli. Kralješci se dijele na cervikalne, torakalne, lumbalne i sakralne. Funkcionalnu jedinicu čine susjedni kralješci i među njima uklopljeni intervertebralni (i.v.) disk što omogućuje veliku gibljivost. Gibljivost potpomažu mali zglobovi između kralježaka, prednji uzdužni ligament i stražnji uzdužni ligament, kao i zglobni nastavci, žute sveze, interspinalne sveze, supraspinalne sveze i intertransversalne sveze (1-5). Leđni mišići učvršćuju kralježnicu uz koštano zdjelični obruč te osigurava položaj i stabilnost kralježnice pri različitim pokretima tijela. Intervertebralni je disk građen od nukleusa pulpozusa i anulusa fibrozusa. Starenjem nukleus pulpozus gubi vodu i elastičnost te postaje skloniji oštećenjima. Nukleus pulpozus probija anulus fibrozus i izbočuje se u kralježnični kanal posebno pri jačim fizičkim opterećenjima i traumama (4-8). Lumbalnu regiju kralježnice čini pet kralježaka i pridružene strukture. To je ujedno

najosjetljiviji dio kralježnice u kojem se događaju hernije i.v. diska (7-9).

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti učestalost pojedinih vrsta hernije i.v. diska (protruzije i.v. diska) lumbosakralnog segmenta temeljem snimki kompjuterizirane tomografije (CT). Protruzije i.v. diska mogu biti: dorzomedijalne, dorzolateralne i foraminalne.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje obuhvaća šestomjesečnu dijagnostičku obradu hernije i.v. diska lumbosakralnog segmenta 450 bolesnika: 224 (49,8%) muškaraca i 226 (50,2%) žena. Disk-radikalni konflikt utvrđen je snimanjem na spiralnom aparatu kompjuterizirane tomografije (CT) i to: spiralni CT (Simens EMOTION

2000) i spiralni MSCT (MSCT Somatom Sensation 16 – Simens 2005). a provedeno je u Kliničkom bolničkom centru Split – Kliničkom zavodu za intervencijsku i dijagnostičku radiologiju, u razdoblju od 5. kolovoza 2007. do 5. veljače 2008. godine.

Prosječna životna dob ispitanika je 52,4±12,8 godina (raspon: 20-83 god.). Prosječna životna dob muškaraca je 51,8±13,4 god. (raspon: 21-79 god.), a žena 52,9±12,0 god. (raspon: 20-83 god.). Muškarci i žene statistički se značajno ne razlikuju prema životnoj dobi (t=1; p=0,317).

REZULTATI

Ukupan broj hernija i.v. diska obrađenih u naših 450 ispitanika je 696 protruzija i.v. diska. Najčešće obrađivane hernije i.v. diska u lumbosakralnoj regiji su na razini L5-S1 i L4-L5. Hernije i.v. diska na razini L3-L4 se oko 5 puta rjeđe javljaju nego na razini L5-S1 ili L4-L5. Hernije i.v. diska lumbosakralne regije na razini L2-L3 i L1-L2 utvrđene su u našoj skupini samo u 1,2% slučajeva (χ^2 -test: p<0,001) (tablica 1).

Tablica 1.

Prikaz broja hernija intravertebralnog diska lumbosakralne regije u 450 bolesnika obrađenih spiralnim CT i spiralnim MSCT u šestomjesečnom razdoblju u KBC-u Split prema razini oštećenja

Razina oštećenja	N (%)
L5 – S1	298 (43)
L4 – L5	330 (47)
L3 – L4	62 (9)
L2 – L3	5 (0,72)
L1 – L2	1 (0,14)
Ukupno	696 (100)

Od ukupno 696 obrađenih vrsta hernija i.v. diska lumbosakralne regije dorzomedijalne protruzije su najčešće i oko 1,7 puta češće nego dorzolateralne, a 4,5 puta češće nego foraminalne. Dorzolateralne protruzije su češće za 2,8 puta nego foraminalne (χ^2 -test: p<0,001) (tablica 2).

Kod dorzolateralnih vrsta hernija lumbosakralne kralježnice nađeno je 96 (43%) desnostranih, 114 (51%) lijevostranih i 32 (14%) obostranih. Više od 3

puta su češće lijeva ili desna strana naspram obostranim (χ^2 test: p<0,001).

Najčešći broj hernija i.v. diska lumbosakralne regije koje susrećemo je jedan, 3 i 4 protruzije i.v. diska nađu se tek u 2,1% slučajeva od ukupno svih obrađenih vrsta hernija (tablica 2).

Tablica 2.

Prikaz broja hernija intravertebralnog diska lumbosakralne regije u 450 bolesnika obrađenih spiralnim CT i spiralnim MSCT u šestomjesečnom razdoblju u KBC-u Split prema vrsti hernija i broju bolesnika

Vrsta hernije	Disk - radikularni konflikti			
	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)	4 N (%)
Dorzomedijalna	377 (55)	233 (62)	130 (3,4)	13 (3,4)
Dorzolateralna	233 (33)	187 (84)	34 (15)	2 (1)
Foraminalna	84 (12)	78 (93)	6 (7)	0
Ukupno	684 (100)	498 (73)	170 (24,9)	15 (2)

Tablica 3.

Prikaz broja hernija intravertebralnog diska lumbosakralne regije u 450 bolesnika obrađenih spiralnim CT i spiralnim MSCT u šestomjesečnom razdoblju u KBC-u Split prema razini oštećenja i spolu bolesnika

Razina oštećenja	Muškarci N %	Žene N %	χ^2 ; p
L5 – S1	149 (66,5)	149 (66)	0.017; 0,094
L4 – L5	161 (72)	169 (75)	0.485; 0,486
L3 – L4	31 (14)	31 (14)	0,001; 0,969
L2 – L3	4 (2)	1 (0,4)	
L1 – L2	1 (0,4)	0	

Muškarci i žene se nisu statistički značajno razlikovali prema razini hernije i.v. diska (tablica 3).

U istog bolesnika možemo naći više hernija i.v. diska u više različitih razina. Istražene su sve kombinacije razine oštećenja u 450 bolesnika s hernijom i.v. diska lumbosakralne kralježnice kao i životna dob bolesnika (tablica 4 i tablica 5).

Životna dob bolesnika je statistički povezana s razinom hernije i.v. diska (ANOVA: F=3,02; p=0,007).

Tablica 4.

Prikaz broja hernija intravertebralnog diska lumbosakralne regije u 450 bolesnika obrađenih spiralnim CT i spiralnim MSCT u šestomjesečnom razdoblju u KBC-u Split prema razini oštećenja i dobi bolesnika

Razina oštećenja	N (%)	Životna dob (god.) ± SD	p*
L5 – S1	97 (21,5)	49,4±1,3	0,007
L4 – L5	115 (.5)	5,8±12,6	
L3 – L4	14 (3)	61,0±10,7	
L5 – S1, L4 – L5	173 (38,4)	51,4±12,2	
L4 – L5, L3 – L4	18 (4)	53,4±13,0	
L5 – S1, L4 – L5, L3 – L4	21 (4,6)	52,0±13,4	
Sve ostalo	12 (3)	55,8±13,0	
Ukupno	450 (100)		

*ANOVA

Najstariju životnu dob čini skupina bolesnika s razinom L3-L4. Oni su stariji od svih ostalih skupina osim skupine L4-L5 i skupine «sve ostalo» (Fisherov LSD test na razini značajnosti $p < 0,05$).

Životna dob bolesnika je statistički značajno povećana s vrstom hernije (ANOVA: $F=3,2$; $p=0,004$). Fisherovim LSD testom na razini značajnosti $p < 0,05$ utvrđeno je da je skupina ispitanika s dorzomedijalnim hernijama i.v. diska mlađa od svih ostalih osim od skupine s dorzolateralnom hernijom i skupine s «dorzomedijalnom, dorzolateralnom hernijom» (tablica 5).

Tablica 5.

Prikaz broja hernija intravertebralnog diska lumbosakralne regije u 450 bolesnika obrađenih spiralnim CT i spiralnim MSCT u šestomjesečnom razdoblju u KBC-u Split prema vrsti oštećenja i dobi bolesnika

Vrsta protruzije i.v. diska	N (%)	Životna dob ± SD	p*
Dorzomedijalna	199 (44)	50,2±13,1	0,004
Dorzolateralna	43 (10)	52,8±12,0	
Foraminalna	7 (2)	58,0±12,0	
Dorzomedijalna, dorzolateralna	124 (28)	52,8±12,8	
Dorzomedijalna, foraminalna	18 (4)	54,6±9,6	
Dorzomedijalna, foraminalna	25 (5)	60,0±12,0	
Dorzomedijalna, dorzolateralna, Foraminalna	34 (7)	55,0±11,0	
Ukupno	450 (100)		

*ANOVA

RASPRAVA

Naše istraživanje nije utvrdilo razlike u učestalosti pojedinih vrsta hernija i.v. diska lumbalne regije prema dobi i spolu u ispitivanoj skupini bolesnika. Najčešće dijagnosticirane hernije i.v. diska su na razini L5 – S1 i L4 – L5. Rjeđe je oštećenje na razini L3 – L4, a rijetko na L2 – L3 kao i na L1 – L2. Navedeno objašnjavamo statičkim opterećenjem kralježnice i građom toga segmenta. To je, naime, ujedno najopterećeniji segment kralježničkog stupa koji je značajno jači i stabilniji od njegovih ostalih dijelova, ali još nedovoljno jak da bi izdržavao statička opterećenja (5-8,10). Svaka od navedenih razina hernije i.v. diska očituje se tipičnom kliničkom slikom, ali se dijagnostika upotpunjuje neuroradiološkom obradom.

Istraživanjem je utvrđeno da je dorzomedijalna protruzija i.v. diska ispitivane regije najčešća, a slijedi dorzolateralna i najrjeđe foraminalna protruzija i.v. diska. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da ne postoji značajna razlika učestalosti hernija i.v. diska lumbalne regije ni prema spolu kao niti prema životnoj dobi bolesnika. To objašnjavamo specifičnim statičkim svojstvima kralježničkog stupa kao i građe i.v. diskova. I.v. disk održavaju kralješke u nizu, pomažu pri prijenosu opterećenja gornjeg dijela tijela kada je čovjek u uspravnom položaju i omogućuje kralježnici da se pregiba, rotira i savija. Nukleus pulposus prima opterećenja fleksije, ekstenzije, rotacije i laterofleksije kralježnice. Stalno je izložen pritisku, ali se tijekom odmora regenerira. Starenjem postupno slabi njegova elastičnost i smanjuje se količina vode, postaje tanji i slabije odgovara na statička opterećenja. Anulus fibrozus je čvrsti, vanjski prsten i.v. diska sastavljen od vezivne hrskavice (10-13). Sve navedeno dobro kompenzira statičko opterećenje koje je najjače u lumbalnom segmentu pa su stoga u tom segmentu i najjače i najčešće hernije i.v. diska. Detaljan opis i prikaz hernije i.v. diska omogućuju neuroradiološke pretrage. Od pomoći je i lumbalna mijelografija koja se zbog invazivne tehnike sve rjeđe izvodi. Neinvazivna neuroradiološka metoda je CT. CT lumbosakralne regije je visoko specifična i osjetljiva metoda za prikaz građe i.v. diska kao i degenerativnih i traumatskih procesa koji ga zahvaćaju. U nizu radova dokazuje se svrsishodnost primjene ove dijagnostičke metode u dijagnostici hernije i.v. diska (15-18). Naše istraživanje pokazuje da je CT metoda izbora u dijagnostici i analizi hernija i.v. diska lumbalne regije.

ZAKLJUČCI

Naše je retrospektivno istraživanje potvrdilo da su hernije i.v. diska lumbalne regije najčešće na razini L5 – S1 i L4 – L5. Utvrdili smo da je dorzomedijalna protruzija i.v. diska ispitivane regije najčešća, a slijedi dorzolateralna, a najrjeđa je foraminalna protruzija i.v. diska. Ne postoji značajna razlika učestalosti hernija i.v. diska lumbalne regije prema spolu kao niti prema životnoj dobi.

LITERATURA

1. Brinar V, Brzović Z, Zurak N. Neurološka propeutika. Čakovec: Zrinski, 1999.
2. Duus P. Topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms. 3. ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1998.
3. Adams RD, Maurice V, Repper AH. Principles of Neurology. 6.ed. New York. McGrawHill Book Company, 1998.
4. Waxman SG. Correlative neuroanatomy. 23. ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1998.
5. Poeck K. Neurologie. Berlin: Copyright Springer-Verlagun 1992;8:329-39.
6. Berlitz P. Memorix Neurology. 2.ed. London: Chapman & Hall Medical 1997.
7. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ. The human nervous system, structure and function. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
8. Keros P, Ćurković B. Križobolja. Zagreb: Naklada Ljevak, 2002.
9. <http://www.porodinamedicina.hr>
10. Demarin V i sur. Priručnik iz neurologije. Bjelovar: Prosvjeta. 1998.
11. <http://www.medicina.hr>
12. <http://www.perpetum-lab.com-hr>
13. <http://www.chirogeek.com>
14. Mumenthaler M, Mattle H. Neurology. Stuttgart: Thieme, 2004.
15. Naidoo M, Singh B, Ramsaroop L, Satyapal KS. Inferior lumbar triangle hernia: case report. East Afr Med J 2003; 80: 277-80.
16. Faro SH, Racette CD, Lally JF, Wills JS, Mansoor A. Traumatic lumbar hernia: CT diagnosis. AJR Am J Roentgenol 1990;154: 757-9.
17. Dmitriev AE, Zhił'tsov VK, Vavilov SB, Nudnov NV, Martynova NV, Kosheleva NV. Computerized tomography in the diagnosis of degenerative-dystrophic lesions of the spine and herniated intervertebral disk. Klin Med (Mosk) 1990; 68: 93-6.
18. Jankowski R, Nowak S, Zukiel R. Lumbar disk herniation treated by microsurgery. Neurol Neurochir Pol 1999; 33: 377-86.

SUMMARY

LUMBOSACRAL SPINE HERNIATION – COMPUTED TOMOGRAPHY DIAGNOSTICS

M. TITLIĆ^{1,2}, K. KOLIĆ³, K. DOLIĆ³, V. BOSCHI⁴, Ž. JOSIPOVIĆ-JELIĆ⁵ and M. BRADIĆ-HAMMOUD⁵

¹University Department of Neurology, Split University Hospital Center, ²School of Medicine, University of Split, ³University Department of Radiology, Split University Hospital Center, ⁴University Department of Surgery, Split University Hospital Center, Split and ⁵Medikol Polyclinic, Zagreb, Croatia

The aim of this retrospective study was to establish the incidence of particular types of disk radicular conflicts of the lumbar region. The study showed no patient sex or age differences. Disk radicular conflicts were most commonly diagnosed at L5-S1 and L4-L5 levels. Study results pointed to dorsomedial protrusion of the intervertebral disk to be most common in the study region, followed by dorsolateral one, whereas foraminal protrusion of the intervertebral disk was the rarest one. Study results suggested that there was no significant age or sex difference in the incidence of disk radicular conflicts of the lumbar region.

Key words: intervertebral disk, protrusion, computed tomography

ENDOSKOPSKI ASISTIRANA SUKCIJA LIPOMA

TUGOMIR GVERIĆ, DUBRAVKO HULJEV, BORIS ZDILAR, TONI KOLAK¹, JADRANKO BARIŠIĆ, SNJEŽANA GVERIĆ-AHMETASOVIĆ², DUBRAVKA TRAJBAR³, MARKO SEVER i NERMIN LOJO

Klinika za kirurgiju, Opća bolnica «Sveti Duh», ¹Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, ²Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb i ³Opća bolnica «Sveti Duh», Zagreb, Hrvatska

U skupini od 32 pacijenta sa citološki verificiranim lipomom 16 je operirano klasično, a 16 endoskopski asistiranom sukcijom. Dvanaestmesečnim praćenjem pacijenata utvrđeno je da u smislu recidiva nema razlike. Endoskopski asistirana sukcija pokazala se sigurnom i učinkovitim metodom odstranjenja lipoma na vidljivim i estetski važnim lokalizacijama koja ostavlja minimalni ožiljak i dovodi do kozmetički izvrsnog rezultata, te bitno skraćenog postoperacijskog tijeka.

Cljučne riječi: endoskopija, sukcija lipoma

Adresa za dopisivanje: Tugomir Gverić, dr. med.
Klinika za kirurgiju
Opća bolnica "Sveti duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/3712 335; faks:3712 038
E-pošta: nermin.lojo@gmail.com

UVOD

Endoskopski asistirana sukcija lipoma je atraktivna alternativna metoda odstranjenja manjih i većih lipoma, posebice na vidljivim mjestima kao i kod ljudi koji su skloni razvoju hipertrofičnih ožiljaka i keloida. Kod klasične lipektomije učini se rez na koži iznad lipoma te nakon odstranjenja lipoma šavi kože. Prednost endoskopski asistirane sukcije lipoma je minimalni postoperacijski ožiljak. Za razliku od obične sukcije, endoskopski kontrolirana sukcija svodi na minimum mogućnost nastajanja lokalnog recidiva, jer se kao i kod klasičnog zahvata pod kontrolom oka odstrani kapsula i ostaci lipoma. To je bitno istaknuti jer kod parcijalnih lipektomija postoji opasnost od kompenzatorne hipertrofije masnog tkiva (1).

METODE

U 32 pacijenta smo najprije učinili citološku verifikaciju lipoma, jer se nakon učinjene sukcije ne može obaviti patohistološka analiza kompletnog lipoma u svrhu verifikacije dijagnoze. Potom smo u 16 pacijenata učinili klasičnu lipektomiju, a u 16 endoskopski asistiranu sukciju.

Operacijska tehnika endoskopski asistirane sukcije

Nakon označavanja vanjskih rubova infiltrira se 0,5% lidokain s adrenalinom (1:200 000) u fiziološkoj otopini u sam lipom kao i neposredno izvan kapsule u cilju odvajanja lipoma od okolnog tkiva i vazokonstrukcije. Učine se dvije manje incizije (3-5 mm) na granici lipoma kroz koje se uvedu endoskop i sonda za sukciju (2). Zatim se učini sukcija lipoma pod kontrolom endoskopa. Nastala šupljina ispuni se fiziološkom otopinom, uvede se endoskopska hvataljka, te se pod kontrolom oka odstrane zaostali dijelovi lipoma i kompletna kapsula. Incizije se zatvore supkutanim šavom i Steril stripom.

Operacijska tehnika klasične lipektomije

Nakon označavanja vanjskih rubova infiltrira se 0,5% lidokain s adrenalinom (1:200 000) u fiziološkoj otopini u sam lipom kao i neposredno izvan kapsule u cilju odvajanja lipoma od okolnog tkiva. Učini se rez iznad površine lipoma u dužini 2/3 vanjski vidljive površine lipoma. Potom se nakon učinjene incizije nađe kapsula koja obavlja cijeli lipom te se on u cijelosti s kapsulom odstrani (3). Učine se supkutani i intradermalni šavi, te rez prekrije Steril stripom.

U sljedećih se 12 mjeseci učini 12 kontrola u razmacima od 30 dana zbog pojave recidiva.

REZULTATI

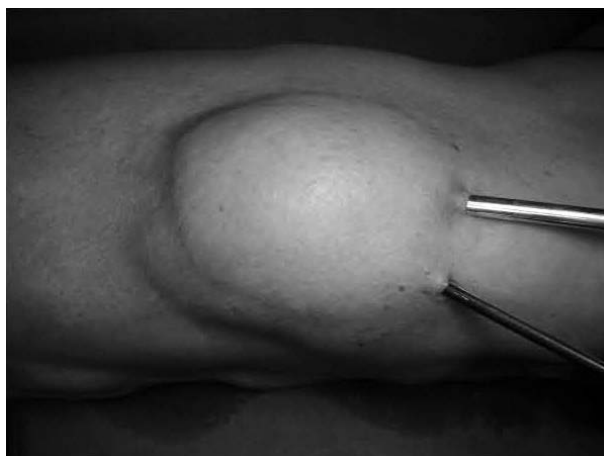
Nakon 16 učinjenih klasičnih lipektomija i 16 endoskopski asistiranih sukucija lipoma u razdoblju od 12 mjeseci nismo našli ni jedan recidiv u obje skupine ispitanika. U ispitanika u kojih je učinjena endoskopski asistirana sukucija lipoma nađe se minimalni postoperacijski ožiljak na području dvaju učinjenih incizija veličine 3-5 mm, dok se u ispitanika u kojih je učinjena klasična lipektomija našlo postoperacijski ožiljak cijelom dužinom incizije. U 3 pacijenta s klasičnim pristupom došlo je do hipertrofije ožiljka koji se tretira injiciranjem kenaloga zračnim pištoljem. Rezultat nije bio zadovoljavajući. S obzirom da je u obje metode učinjena lipektomija s odstranjenjem kapsule u cijelosti pod kontrolom oka ne dolazi do pojave hipertrofije masnog tkiva.

RASPRAVA

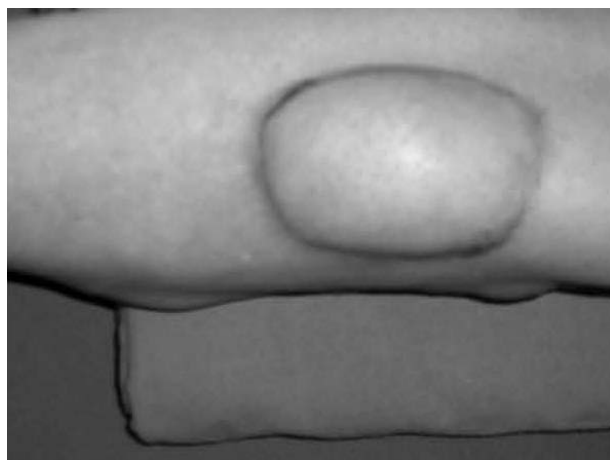
S obzirom da su obje metode podjednako učinkovite u smislu potpunog odstranjenja lipoma s njihovom kapsulom, te da je utvrđeno da u smislu recidiva nema razlike u uspješnosti ovih dviju metoda nameće se zaključak kako je endoskopski asistirana sukucija lipoma sigurna metoda odstranjenja lipoma uz jednaku vjerojatnost pojave recidiva kao i klasična lipektomija (2). Prednost te metode je minimalni postoperacijski ožiljak koji je posebno bitan u ljudi sa sklonošću razvoju hipertrofičnih ožiljaka i keloida (4).



Sl. 2. Infiltracija oko lipoma i u sam lipom 0,5% lidokain s adrenalinom (1:200 000) u F.O.



Sl. 3. Uvedena endoskopska kamera i sonda za sukuciju



Sl. 1. Lipom na podlaktici veličine 4x6 cm



Sl. 4. Završetak vađenja kapsule i ostatka lipoma



Sl. 5. Endoskopska kontrola nakon izvađenog kompletnog lipoma s kapsulom



Sl. 8. Višak kože neposredno nakon završene operacije



Sl. 6. Lokalni status nakon završene operacije (AP)



Sl. 9. Izvađena kapsula s ostatkom lipoma



Sl. 7. Lokalni status nakon završene operacije (profil)



Sl. 10. Lokalni status prvog postoperacijskog dana

L I T E R A T U R A

1. Hausman dbv, Ryan DH, Flatt WP. Harris RBS. Compensatory growth of dipose tissue after partial lipectomy: Involvement of serum factors. *Exp Biol Med* 2004; 229: 512-20.

2. Sakai Y, Okazaki M, Kobayashi S, Ohmori K. Endoscopic excision of large capsulated lipomas *Br J Plastic Surg* 1996; 49: 228-32.

3. Grigg R, Park S. Surgical lipectomy. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009; 10: 218-23.

4. Minabe T, Momosawa A, Harii K. Endoscopic and ultrasonic removal of a lipoma on the forehead with no facial scarring: practicality of patient's early return to work. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2009; 43: 22-8.

S U M M A R Y

ENDOSCOPICALLY ASSISTED LIPECTOMY

T. GVERIĆ, D. HULJEV, B. ZDILAR, T. KOLAK, J. BARIŠIĆ, S. GVERIĆ-AHMETASOVIĆ,
D. TRAJBAR, M. SEVER and N. LOJO

University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, ¹University Department of Surgery, Dubrava University Hospital, ²University Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb University Hospital Center, ³Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

The aim of the study was to compare lipectomy and endoscopically assisted lipectomy. In a group of 32 patients with cytologically verified lipoma, 16 patients underwent classic lipectomy and endoscopically assisted lipectomy each. At 12-month follow up, there was no difference in the number of lipoma recurrences between the two techniques. Endoscopically assisted lipectomy proved to be a safe method with excellent cosmetic result and shorter recovery period for patients at the same risk of recurrent lipomas.

Key words: endoscopy, lipectomy

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA GUBITAK KRVI U BOLESNIKA KOD UGRADNJE TOTALNE PROTEZE KOLJENA

JULIJA ĐURASEK, IVANA DOVŽAK-BAJS¹ i VEDRAN ŠARIĆ¹

*Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje Klinike za traumatologiju
i ¹Klinika za traumatologiju, Zagreb, Hrvatska*

Gubitak krvi u bolesnika kojima se ugrađuje totalnu protezu koljena (TEP) značajno se razlikuje po podacima u literaturi. Stoga smo proveli prospektivno randomizirano istraživanje sa ciljem utvrđivanja utjecaja dobi, spola, indeksa tjelesne mase (BMI), hipertenzije, prijeoperacijske vrijednosti hemoglobina i trajanja operacije na gubitak krvi i potrebu za transfuzijom krvi. Ispitivanju je podvrgnuto 80 bolesnika koji su operirani u razdoblju od 2005. do 2007. godine u Klinici za traumatologiju u Zagrebu. Ukupni perioperacijski gubitak krvi naših bolesnika iznosio je 770 do 3710 mL. Statističkom obradom podataka utvrdili smo da postoji značajna pozitivna korelacija između trajanja operacije i gubitka krvi ($r=0,282$, $p=0,011$), kao i između trajanja operacije i primjene transfuzije krvi ($r=0,362$, $p=0,001$). Značajna negativna korelacija postoji između vrijednosti hemoglobina prije operacije i primjene transfuzije krvi ($r=-0,250$, $p=0,025$). Dob, spol i BMI nisu utjecali na perioperacijski gubitak krvi i količinu transfuzije krvi. Gubitak krvi u ispitanika muškog spola bio je u prosjeku nešto veći nego u žena, ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0,052$). Gubitak krvi u ispitanika s hipertenzijom bio je statistički značajno veći nego u onih normalnog krvnog tlaka ($p=0,038$), ali unatoč tome nisu primili više transfuzije krvi ($p=0,494$).

Ključne riječi: endoproteza, koljeno, krv, transfuzija, krvarenje

Adresa za dopisivanje: Julija Đurasek, dr. med
Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje
Klinika za traumatologiju
Draškovićeve 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: julija.djurasek@gmail.com

UVOD

Operacija ugradnje totalne endoproteze (TEP) koljena je najčešće povezana s velikim gubitkom krvi zbog nemogućnosti potpune hemostaze u području resekcije metaepifize bedrene i goljenične kosti. Zbog izvedbe operacije u „blijedoj stazi“ intraoperacijsko krvarenje je smanjeno, ali u ranom postoperacijskom tijeku je značajno. Prema mišljenju Prasada (1) i Agliettiija (2) produljeno vrijeme držanja Esmarhove trake tijekom operacije povećava perioperacijski gubitak krvi, vjerojatno zbog pojačane fibrinolize. Prema podacima u literaturi krvarenje se kreće u rasponu od 1280±403 mL (3), 1518 mL (4), 1786±710 mL (5), 2072±1145,3 mL (6), 1474 mL (7), 1000-1500 mL (8). Analizom podataka gubitka krvi u naših bolesnika pokazalo se da prosječni gubitak krvi iznosi 2072,25±619,41 mL i da postoje velike individualne razlike. Praćen je utjecaj dobi, spola, indeksa tjelesne mase, povišenog krvnog

tlaka, vrijednosti hemoglobina prije operacije i prije transfuzije krvi kao i trajanje operacije na ukupni gubitak krvi.

Transfuzija alogene krvi povezana je s različitim komplikacijama: prijenos infekcija uzrokovanih bakterijama, virusima, protozoama, prionima i gljivicama; transfuzijske reakcije (hemolitičke, febrilne nehemolitičke, alergijske, neimune hemolize); imunomodulatorni učinci (ponovna pojava tumora, postoperacijske infekcije, preživljavanje alografta, auto-imune bolesti); transfuzijom inducirana akutna ozljeda pluća (TRALI); posttransfuzijske purpure i transfuzijom povezane reakcije transplantata protiv primatelja (*Graft-Versus Host Disease*) (9). Rizik prijenosa virusa humane imunodeficiencije je 1 na 225000 doza krvi; hepatitisa B, 1 na 200000; hepatitisa C, 1 na 30000 do 150000 i humanog limfotropnog virusa T-stanica tip I i II, 1 na 50000 doza krvi. Posttransfuzijske febrilne reakcije nastaju u 1% do 3% slučajeva, dok imune hemolitičke reakcije nastaju u

1 na 100000 slučajeva, često kao rezultat greške (10). Cilj rada je analiza čimbenika koji povećavaju krvarenje u bolesnika kod ugradnje TEP koljena i utjecajem na te čimbenike smanjiti gubitak krvi, a time i potrebu za njenom nadoknadom.

BOLESNICI I METODE RADA

U razdoblju od siječnja 2005. do prosinca 2007. godine u Klinici za traumatologiju Zagreb provedeno je prospektivno randomizirano istraživanje bolesnika kojima je ugrađena TEP koljena. Od 184 bolesnika slučajnim probirom odabrano je 80 koji su dalje praćeni. U izradi uzorka i randomizaciji korišteni su podaci dobivene s web stranice *www.randomizer.org* kojom smo se poslužili prije početka istraživanja.

Ispitana su ova obilježja: dob, spol, indeks tjelesne mase, arterijski krvni tlak, vrijednost hemoglobina prije operacije i prije transfuzije krvi, duljina kirurškog zahvata, perioperacijski gubitak krvi (gubitak krvi tijekom i nakon operacije) i količina transfuzije krvi (tablica 1). Svi su bolesnici imali normalne vrijednosti koagulacijskih testova prije operacije.

Tablica 1.

Demografske i kliničke značajke ispitanika

Broj bolesnika	80
Dob (godine)	69,1±6,24
Muškarci/žene	22/58
Indeks tjelesne mase (BMI)	30,0±3,8
Vrijednost Hb prije operacije (g/L)	132,1±10,7
Vrijednost Hb prije transfuzije krvi (g/L)*	90,0±14,9
Broj bolesnika s hipertenzijom	70 (87,5%)
Trajanje kirurškog zahvata (minute)*	113,19±20,8
Ukupni gubitak krvi (mL)*	2972,25±619,41
Broj bolesnika koji su primili transfuziju krvi	71

*Vrijednost izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija

U skupinu ispitanika s hipertenzijom uvrstili smo one koji su bili na terapiji antihipertenzivnim lijekom ili koji su imali vrijednost sistoličkog krvnog tlaka veću od 140 mm Hg, a dijastoličkog veću od 90 mm Hg tijekom više mjerenja. Indeks tjelesne mase (BMI) izračunali smo podjelom tjelesne težine s kvadratom visine (kg/m^2). Svi su ispitanici večer prije operacije primili niskomolekularni heparin. U

svih je ispitanika za ugradnju TEP koljena primijenjena spinalna anestezija.

Operacija se izvodi u blijedoj stazi. Neposredno prije incizije kože tlak u Esmarhovoju traci postavljenoj u proksimalnoj trećini bedra podigne se 100 mm Hg iznad pacijentovog sistoličkog krvnog tlaka, a otpušta se na kraju operacije prije zatvaranja operacijske rane kako bi se postiglo što potpuniju hemostazu.

Ukupni gubitak krvi je zbroj intraoperacijskog i postoperacijskog gubitka krvi do vađenja drenova. Intraoperacijski gubitak krvi se određuje mjerenjem sadržaja krvi u aspiratoru, u kojem se sakuplja krv iz operacijskog područja kao i procjenom količine krvi u gazama. Postoperacijski gubitak krvi se određuje mjerenjem količine krvi u bocama spojenim s drenovima u operacijskom području i procjenom eventualnog vanjskog krvarenja u gaze kojima je pokrivena operacijska rana.

Ovo je istraživanje odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za traumatologiju Zagreb. Svi ispitanici su detaljno informirani o načinu izvođenja i svrsi ispitivanja, a svoj pristanak su potvrdili potpisom.

Statistička analiza

Za prikaz podataka rabljene su metode deskriptivne statistike, aritmetička sredina kao mjera prosjeka i standardna devijacija. Za usporedbu dviju skupina koristili smo Mann-Whitneyev test, a za usporedbu više od dviju skupina Kruskal-Wallisov test. Kvalitativni podaci analizirani su Pearsonovim hi-kvadrat testom. Statistička značajnost određena je s $p < 0,05$.

Smirnov-Kolmogorov test je korišten za analizu raspodjele podataka. Za analizu razlika kvantitativnih varijabli između dviju skupina korišten je neovisni t-test. Za izračunavanje korelacije između gubitka krvi (mL), dobi (godine), BMI, duljine operacije, transfuzije krvi i vrijednosti hemoglobina prije operacije koristili smo se Pearsonovim koeficijentima korelacije. Statistička značajnost određena je s $p < 0,05$. Za statističku analizu je korišten *MedCalc for Windows, version 11.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)*

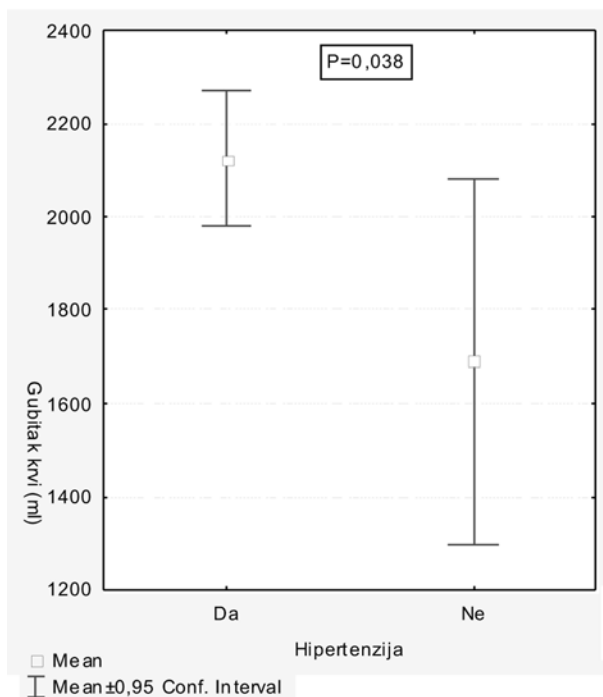
REZULTATI

Analizirano je ukupno 80 ispitanika (22 muškarca i 58 žena) prosječne životne dobi $69,1 \pm 6,24$ godine (tablica 1). Prema životnoj dobi ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u duljini operacije, gu-

bitku krvi, vrijednosti hemoglobina prije operacije i primjeni transfuzije krvi. Stariji ispitanici su imali nižu vrijednost hemoglobina prije transfuzije krvi ($88,1 \pm 15,0$ g/L), mlađi ($91,7 \pm 14,8$ g/L; $p=0,284$), primili su i veću količinu krvi ($1045,2 \pm 606,0$ mL) u odnosu na mlađe bolesnike ($875,7 \pm 548,59$), ali nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,193$). Muškarci su imali značajno veću vrijednost hemoglobina prije operacije u odnosu na žene (M $136,9 \pm 10,1$; Ž $130,2 \pm 10,1$; $p = 0,012$). Prosječni gubitak krvi u muškaraca je bio veći nego u žena (M $2285,5 \pm 574,2$; (Ž $1991,4 \pm 621,4$; $p = 0,057$), primili su i više transfuzije krvi (M $1017,7 \pm 541,6$; Ž $932,9 \pm 595,7$), ali ne i statistički značajno ($p=0,562$).

Prema BMI ispitanika nije bilo razlike u duljini operacije ($p=0,990$), gubitku krvi ($p=0,585$), količini transfuzije krvi ($p=0,509$) i vrijednosti hemoglobina prije transfuzije krvi ($p=0,504$).

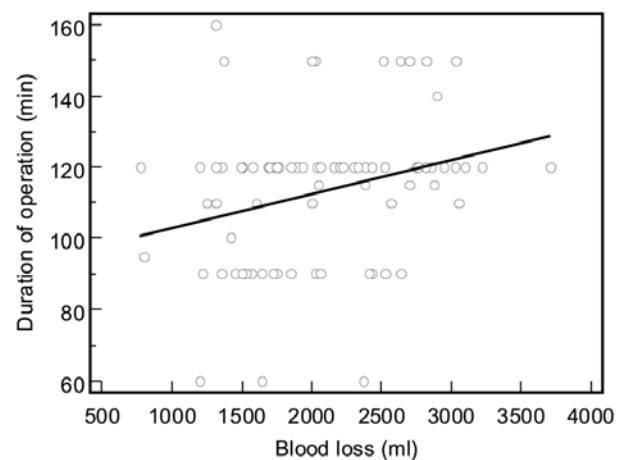
Ispitanici niže vrijednosti hemoglobina od prosjeka prije operacije nisu gubili više krvi tijekom i nakon operacije u odnosu na ispitanike više vrijednosti hemoglobina ($2032,6 \pm 624,5$; $2116,0 \pm 619,0$; $p=0,551$), ali je potreba za transfuzijom krvi bila statistički značajno veća ($1105,9 \pm 565,7$; $790,7 \pm 555,0$; $p= 0,014$). Ispitanici s hipertenzijom imali su statistički značajno veći perioperacijski gubitak krvi u odnosu na one normalnog arterijskog tlaka ($2126,8 \pm 612,9$; $1690,0 \pm 549,7$ mL; $p = 0,038$), ali unatoč tome nisu primili više transfuzije krvi ($973,1 \pm 584,1$; $838,0 \pm 557,4$ mL; $p=0,494$). Vrijednost hemoglobina prije operacije u ispitanika s povišenim arterijskim tlakom bila je



Sl. 1. Povezanost arterijskog kronog tlaka i gubitka krvi

veća ($132,3 \pm 11,0$ g/L) nego u onih s normalnim arterijskim tlakom ($130,4 \pm 7,7$ g/L), ali nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,595$). I hemoglobin prije transfuzije krvi bio je veći u ispitanika s hipertenzijom ($90,7 \pm 15,1$ g/L) u odnosu na normotenzivne ispitanike ($85,3 \pm 12,9$ g/L), ali bez statističke značajnosti ($p=0,288$) (sl. 1).

U bolesnika u kojih je operacija trajala dulje od prosjeka gubitak krvi bio je statistički značajno veći u odnosu na bolesnike kraćeg trajanja operacije ($2222,5 \pm 621,6$; $1807,9 \pm 528,1$; $p=0,003$), a isto tako i potreba za transfuzijom krvi ($1073,9 \pm 625,6$; $749,3 \pm 421,9$; $p=0,015$) (sl. 2).



Sl. 2. Međuodnos trajanja operacije i gubitka krvi

RASPRAVA

Ugradnja totalne proteze koljena povezana je sa značajnim gubitkom krvi tijekom i osobito nakon operacije. Osim mjerljivog krvarenja postoji i gubitak krvi koji nije vidljiv, a uključuje ekstravazaciju krvi u tkiva, rezidualnu krv u koljenu i hemoliziranu krv. To nevidljivo krvarenje iznosi oko 50% ukupnog gubitka krvi (7). Zbog toga kada se planira operacija ugradnje TEP koljena, potrebno je analizirati čimbenike povezane s većim gubitkom krvi, kako bi utjecajem na njih smanjili primjenu transfuzije krvi. Usporedbom povezanosti dobi, spola i indeksa tjelesne mase ispitanika, povišenog arterijskog tlaka, vrijednosti hemoglobina prije operacije i trajanje operacije s gubitkom krvi i potrebom za transfuzijom krvi pokazano je da postoji značajna pozitivna korelacija između trajanja operacije i gubitka krvi ($r=0,282$, $p=0,011$), kao i između trajanja operacije i količine transfuzije krvi ($r=0,362$, $p=0,001$). Značajna negativna korelacija postoji između vrijednosti hemoglobina prije operacije i primjene transfuzije

krvi. Ispitanici u kojih je vrijednost hemoglobina prije operacije bila niža od prosjeka primili su više transfuzije krvi ($r = -0,250$, $p = 0,025$). To je u skladu s podacima u literaturi (8,10-21). Bong i sur. (10) u svojoj retrospektivnoj studiji na 1402 bolesnika kojima je ugrađena proteza koljena (1194 unilateralnih i 208 bilateralnih) našli su da su starija životna dob, niska vrijednost hemoglobina prije operacije i primjena nisko molekularnog heparina nakon operacije bili najveći pokazatelji primjene transfuzije alogene krvi. Hatzidakis i sur. (11) su našli da je u ispitanika starijih od 65 godina i u onih u kojih je vrijednost hemoglobina prije operacije manja od 130 g/L povećana primjena transfuzije krvi nakon ugradnje totalne proteze koljena ili kuka. Salido i sur. (12) su objavili obrnuti odnos između vrijednosti hemoglobina prije operacije i postoperativne transfuzije. Marks i sur. (13) također navode povezanost između starije životne dobi i učestalosti transfuzije krvi u bolesnika nakon ugradnje totalne proteze kuka. Dovžak Bajs i sur. (21) u svojoj su studiji našli povezanost niže vrijednosti hemoglobina i značajnijeg komorbiditeta s većom primjenom transfuzije krvi u bolesnika s pertrohanternim prijelomom femura. Rashiq i sur. (22) osim niske vrijednosti hemoglobina prije operacije navode i nižu tjelesnu težinu, stariju životnu dob, ženski spol i značajniji komorbiditet kao čimbenike rizika za primjenu transfuzije krvi. Rama-Maceiras i sur. (20) su određivali čimbenike koji utječu na transfuziju krvi u bolesnika kojima se ugrađuje proteza kuka ili koljena. Našli su povezanost duljine operacije i niže vrijednosti hemoglobina prije operacije s većom primjenom transfuzije krvi. Pola E. i sur. (23) su kod operacija ugradnje endoproteze kuka ispitali povezanost dobi, spola, indeksa tjelesne mase i prisustva hipertenzije s primjenom transfuzije krvi i zaključili da kombinacija dvaju ili više parametara značajno povećava rizik transfuzije krvi.

Druge studije (12, 15, 17, 23, 24) nisu pokazale povezanost starije životne dobi s povećanom primjenom transfuzije krvi nakon ugradnje totalne proteze koljena. Mesa-Ramos i sur. (19) su u prospektivnoj randomiziranoj studiji istraživali čimbenike koji utječu na primjenu transfuzije krvi kod ugradnje TEP koljena. Zaključili su da vrijednost hemoglobina prije operacije statistički značajno utječe na potrebu za transfuzijom krvi, dok dob, spol, BMI i arterijski tlak nisu povezani s većom primjenom transfuzije krvi. Yiganti i sur. (26) nisu našli da postoji veći gubitak krvi u pretilih bolesnika kojima se ugrađuje totalna proteza zgloba kuka ili koljena. Prasad i sur. (1) su proveli prospektivno

istraživanje u bolesnika kojima se ugrađuje TEP koljena sa ciljem određivanja čimbenika koji utječu na perioperacijski gubitak krvi i količinu transfuzije krvi. Analizirali su spol, BMI, dijagnozu, trajanje „blijede staze“ i duljinu operacije, te su zaključili da je gubitak krvi u muškaraca bio statistički značajno veći nego u žena. Dulje trajanje operacije i primjena „blijede staze“ bili su povezani s većim gubitkom krvi. BMI nije utjecao na perioperacijski gubitak krvi.

Naše je istraživanje pokazalo da su ispitanici s hipertenzijom imali značajno veći gubitak krvi ($2126,8 \pm 612,9$ mL) u usporedbi s bolesnicima s normalnim arterijskim tlakom ($1690,0 \pm 549,8$ mL; $p = 0,038$). Ispitanici s hipertenzijom su primili i više transfuzije krvi ($973,1 \pm 584,2$ mL), od onih s normalnim arterijskim tlakom ($838,0 \pm 557,5$ mL), ali nije bilo statističke značajnosti ($p = 0,494$). Studija Mesa-Ramosa i sur. (19) nije pokazala povezanost arterijskog tlaka s većom primjenom transfuzije krvi.

Dob, spol i BMI nisu statistički značajno utjecali na gubitak krvi i primjenu transfuzije krvi. Ti su rezultati sukladni s podacima Mesa-Ramos F. i sur. (19). Podaci Salida (12), Keatinga (15), Bierbauma (17), Larocquea (24), Surgenora (25), također nisu pokazali povezanost starije životne dobi s povećanom primjenom transfuzije krvi. Nasuprot tome, studije Bonga i sur. (10), Hatzidakisa i sur. (11), Marksa i sur. (13), i Rashiga i sur. (22) su pokazale da je starija životna dob povezana s većom primjenom transfuzije krvi.

Muškarci su imali značajno veću vrijednost hemoglobina prije operacije u odnosu na žene ($p = 0,012$), gubili su u prosjeku više krvi i primili su više transfuzije krvi od žena, ali ne i statistički značajno. Slične su rezultate pokazali Prasad i sur. (1) u svojoj studiji u kojoj je statistički značajno veći gubitak krvi u muškaraca nego u žena, dok BMI nije bio povezan s većim gubitkom krvi.

Prema rezultatima našeg ispitivanja očekujemo da će veća potreba za transfuzijom krvi biti u ispitanika s hipertenzijom i nižom vrijednosti hemoglobina prije operacije, te u svim slučajevima duljeg trajanja operacije. Kako bi se smanjilo primjenu transfuzije alogene krvi u bolesnika s hipertenzijom neophodno je regulirati arterijski tlak prije operacije, a u onih s nižom vrijednosti hemoglobina prije operacije učiniti korekciju. U ispitanika većeg rizika za primjenu transfuzije krvi možemo primijeniti postoperacijsku autotransfuziju.

Ograničenje naše studije je relativno mali broj ispitanika uključenih u istraživanje. Osim toga, od ukupnog broja samo je 10 ispitanika imalo normalan arterijski tlak u odnosu na 70 ispitanika s povišenim arterijskim tlakom. Zbog toga je neophodno nastaviti praćenje bolesnika s ugradnjom TEP koljena.

U nama dostupnoj domaćoj stručnoj literaturi nismo našli podataka o istraživanju čimbenika koji utječu na gubitak krvi prilikom ugradnje TEP koljena.

ZAKLJUČAK

Smatramo da je u svih bolesnika, u kojih je indicirana operacija ugradnje TEP koljena potrebno pažljivo pratiti i preventivno korigirati sve moguće uzročnike povećanog perioperacijskog krvarenja. Na taj način možemo smanjiti primjenu transfuzije alogene krvi i izbjeći sve potencijalne rizike njene primjene.

LITERATURA

1. Prasad N, Padmanabhan AM. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop (SICOT)* 2007; 31: 39-44.
2. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 371: 169-77.
3. Borghi B, Casati A. Incidence and risk factors for allogenic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 411-17.
4. Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, Ecker ML. Blood loss after total knee replacement. *J Bone Jt Surg* 1991; 73A: 1037-40.
5. Biarnes Sune A, Ciercoles Jimenez E, Marquez Martinez E, Medel Rebollo J, Godet Gimeno C, Roige Sole J. Risk factors for transfusion in primary knee arthroplasty. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006; 53: 18-24.
6. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G i sur. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSITHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003; 43: 459-69.
7. Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee* 2000; 7: 151-5.
8. Callaghan JJ, O'Rourke MR, Liu SS. Blood Management. *Issues and Options. J Arthroplasty* 2005; 20 (Suppl 2): 51-4.
9. Klein HG. Allogenic transfusion risks in the surgical patient. *Am J Surg* 1995; 170 6A(suppl):21-26.
10. Bong RM, Patel V, Chang E, Isack SP, Hebert R, Cesare EP. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19: 281-7.
11. Hatzidakis AM, Mendlick RM, McKillip T i sur. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogenic transfusion. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 89-100.
12. Salido JA, Marin LA, Gomez LA i sur. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84A: 216-20.
13. Marx RG, Wotherspoon S, Stephens D. i sur. Patient factors affecting autologous and allogeneic blood transfusion rates in total hip arthroplasty. *Am J Orthop* 2001; 30: 867-71.
14. Dekutoski MB. Blood loss and transfusion management in spinal surgery. *Orthopedics* 1999; 22(1 Suppl): S151-4.
15. Keating EM, Meding JB, Faris PM, Ritter MA. Predictors in transfusion risk in elective knee surgery. *Clin Orthop*. 1998; 357: 50-9.
16. Faris PM, Spence RK, Larholt KM, Sampson AR, Frei D. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999; 22(Suppl): 135-40.
17. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 2-10.
18. Salido JA, Marin LA, Gomez LA, Zorrilla P, Martinez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg* 2002; 84-A: 216-20.
19. Mesa-Ramos F, Mesa-Ramos M, Maquiera-Canosa C, Carpintero P. Predictors for blood transfusion following total knee arthroplasty: a prospective randomised study. *Acta Orthop Belg* 2008; 74: 83-9.
20. Rama-Maceiras P, Accion-Barral M, Gonzalez-Vazquez M, Fernandez-Rosado B, Dieguez-Fernandez M, Lopez-Vila I. Transfusion needs during intraoperative and immediate postoperative period in arthroplasty of the hip and knee. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46: 445-52.
21. Dovžak-Bajs I, Cvjetko I, Kovačić Vicić V, Skodlar J. Transfuzijsko liječenje bolesnika s pertrohanternim prijelomom femura. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 7-10.
22. Rashed S, Shah M, Chow A, O'Connor, Finegan B. Predicting allogenic blood transfusion use in total joint arthroplasty. *Anesth Analg* 2004; 99: 1239-44.
23. Pola E, Papaleo P, Santoliquido A, Gasparini G,

Aulisa L, Santed de E. Clinical factors associated with an increased risk of perioperative blood transfusion in nonanemic patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2004; 86-A: 57-61.

24. Larocque BJ, Gilbert K, Brien WF. A point score system for predicting the likelihood of blood transfusion after hip or knee arthroplasty. *Transfusion* 1997; 37: 463-7.

25. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH i sur. Red cell transfusions in total knee and total hip replacement surgery. *Transfusion* 1991; 31: 531-7.

26. Jiganti JJ, Goldstein WM, Williams CS. A comparison of the perioperative morbidity in total joint arthroplasty in the obese and nonobese patient. *Clin Orthop* 1993; 289: 175-9.

S U M M A R Y

FACTORS AFFECTING BLOOD LOSS IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY PATIENTS

J. ĐURASEK, I. DOVŽAK-BAJS¹ and V. ŠARIĆ¹

Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Traumatology¹, Zagreb, Croatia

The aim of the study was to identify the factors affecting major blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty (TKA), in order to reduce blood loss and requirements for blood transfusion. This prospective randomized study included 80/184 patients treated by TKA at University Hospital of Traumatology, Zagreb, Croatia, from January 2005 till December 2007. The following parameters were analyzed: patient age, sex, body mass index (BMI), arterial blood pressure, preoperative hemoglobin level and hemoglobin level preceding blood transfusion, length of surgery, blood loss and volume of blood transfused. According to patient age, there were no differences in the length of surgery, blood loss volume, hemoglobin level before blood transfusion and use of blood transfusion. Older patients had lower hemoglobin level before blood transfusion and received greater volumes of blood transfusion, but the difference was not statistically significant. Male patients had a significantly higher preoperative hemoglobin level as compared to female patients ($P=0.012$). The mean volume of blood loss and of transfused blood was larger in male than female patients, however, the difference did not reach statistical significance. According to BMI, there were no differences in the length of surgery, blood loss, volume of transfused blood and hemoglobin level before transfusion. Patients with a lower preoperative hemoglobin level did not lose more blood during and after surgery, but the requirement for blood transfusion was significantly higher ($P=0.014$). Hypertensive patients had a statistically greater perioperative blood loss ($P=0.038$), but did not receive more transfused blood ($P=0.494$). Preoperative hemoglobin level was higher in patients with elevated arterial blood pressure than in those with normal blood pressure, but the difference was not statistically significant ($P=0.595$). Hemoglobin level before blood transfusion was also higher in hypertensive patients than in those with normal blood pressure, but it was not statistically significant ($P=0.288$). In patients with longer duration of surgery, blood loss and volume of blood transfused blood were statistically significantly greater ($P=0.003$ and $P=0.015$, respectively). Study results yielded a significant positive correlation between the length of surgery and the volume of blood loss ($r=0.282$; $P=0.011$) as well as between the length of surgery and the volume of blood transfused ($r=0.362$; $P=0.001$). A significant negative correlation was established between the preoperative hemoglobin level and application of blood transfusion ($r=-0.250$; $P=0.025$). Patients with hypertension had a significantly larger blood loss volume as compared to patients with normal arterial pressure ($P=0.038$) and received more blood transfusions than patients with normal blood pressure, but the difference was not statistically significant ($P=0.494$). Age, sex and BMI had no statistically significant effect on blood loss volume and application of blood transfusion. Male patients had a significantly higher preoperative hemoglobin level ($P=0.012$), larger mean blood loss volume ($P=0.057$) and received more blood transfusions than female patients, however, the difference did not reach statistical significance ($P=0.562$). Based on study results, it is concluded that requirements for blood transfusion will be greater in patients with hypertension and lower preoperative hemoglobin level as well as in all cases with longer duration of surgery. To reduce the use of allogeneic blood transfusion, it is necessary to correct arterial blood pressure before surgery in hypertensive patients and also to magnify preoperative hemoglobin level if it is lower.

Key words: endoprosthesis, knee, blood, loss, transfusion

TRUDNOĆA I POROĐAJ U BOLESNICA S HEREDITARNOM SENZOMOTORNOM POLINEUROPATIJOM (CHARCOT-MARIE-TOOTH)

MISLAV HERMAN, JOSIP ĐELMIŠ, MARINA IVANIŠEVIĆ i TOMISLAV ŽUPIĆ

Klinika za ženske bolesti i porođaje, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Hereditarna senzomotorna neuropatija, poznatija kao Charcot-Marie-Toothova bolest, predstavlja spektar poremećaja uzrokovanih specifičnom mutacijom jednog od nekoliko gena odgovornih za proizvodnju mijelina, koja dovodi do defekata u strukturi, održavanju ili obliku mijelinske molekule. Uobičajena klinička obilježja uključuju i motorne i senzorne manifestacije sa slabošću distalne skupine mišića nogu, deformacijama stopala i senzornim deficitima. Do sada je napravljeno nekoliko studija koje su se bavile utjecajem Charcot-Marie-Toothove bolesti na tijek trudnoće, porođaja i ishod novorođenčeta. Dokazano je da je bolest neovisan rizični čimbenik za komplikacije tijekom trudnoće i porođaja. U skupini trudnica sa Charcot-Marie-Toothovom bolešću primijećena je veća učestalost kirurški dovršenih trudnoća, prezentacijskih anomalija i postpartalnih krvarenja. Egzacerbacija Charcot-Marie-Toothove bolesti može se dogoditi tijekom trudnoće - učinak koji se danas najčešće pripisuje povećanim koncentracijama progesterona u plazmi. U Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb pratili smo dvije trudnice sa Charcot-Marie-Toothovom bolesti. Prva trudnoća dovršena je hitnim carskim rezom zbog defleksijskog stava glavice, suženja zdjelice 1. stupnja te znakova asfiksije čeda. Druga trudnoća dovršava se također hitnim carskim rezom u skladu s preporukom neurologa. Nakon zahvata se razvija profuzno vaginalno krvarenje iz atonične maternice koje se ne uspijeva zaustaviti zbog čega se učini hitna histerektomija.

Ključne riječi: hereditarna senzomotorna polineuropatija (Morbus Charcot-Marie-Tooth), trudnoća, porođaj, prezentacijske anomalije, atonična krvarenja

Adresa za dopisivanje: Mislav Herman, dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porođaje
KBC Zagreb
Petrova 13
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/4604-646

UVOD

Neuropatije su oboljenja perifernih živaca. Mogu se podijeliti na hereditarne i stečene. Među najčešćima je hereditarna senzomotorna polineuropatija - Morbus Charcot-Marie-Tooth.

Hereditarna senzomotorna neuropatija, poznatija kao Charcot-Marie-Toothova bolest, u stvarnosti predstavlja spektar poremećaja uzrokovanih specifičnom mutacijom jednog od nekoliko gena odgovornih za proizvodnju mijelina, koja dovodi do defekata u strukturi, održavanju ili obliku mijelinske molekule (1-3).

U sklopu hereditarne senzomotorne neuropatije (Charcot-Marie-Toothove bolesti) nalazimo prema suvremenoj klasifikaciji sedam različitih tipova

bolesti te najmanje 30 različitih kliničkih slika. Većina poremećaja ulazi u skupinu 1, koja ujedno čini najveću skupinu hereditarnih perifernih neuropatija (4) s procijenjenom prevalencijom od 40 na 100 000 stanovnika.

Uobičajena klinička obilježja uključuju i motorne i senzorne manifestacije sa slabošću distalne skupine mišića nogu, deformacijama stopala (*pes cavus*, batičasti prsti stopala) i senzornim deficitima. Zahvaćeni bolesnici pokazuju kliničke simptome najčešće u prvom ili ranom drugom desetljeću života, dok djeca, nosioci mutiranog gena, mogu biti u potpunosti asimptomatska (5).

Specifična terapija Charcot-Marie-Toothove bolesti tipa 1 nije poznata. Pokušava se tretiranje bolesnika

askorbinskom kiselinom (vitamin C) i/ili neurotrofinom-3 (NT3). Rezultati klinički studija su za sada «samo» obećavajući.

Pitanje nasljeđivanja od posebnog je interesa za perinatalnu medicinu. Spekter Charcot-Marie-Toothove bolesti prenosi se na potomstvo preko sva tri klasična načina nasljeđivanja (autosomno dominantni, autosomno recesivni, X-vezani način). U svakom je slučaju poželjno genetsko ispitivanje srodnika bolesnika (6).

Pretraživanjem literature nalazimo nekoliko studija koje su se bavile utjecajem Charcot-Marie-Toothove bolesti na trudnoću, porođaj i novorođenče (7-9). Znatno veći naglasak stavljan je na problematiku prenatalne dijagnostike i ranog otkrivanja bolesti u novorođenčeta oboljelih majki (10,11). Naša je namjera bila da na osnovi dostupne literature i dva slučaja iz matične Klinike pokušamo doprinjeti razjašnjavanju ovoga, još uvijek dosta nejasnog, problema.

PRIKAZ BOLESNICA

U Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb pratili smo dvije trudnice sa Charcot-Marie-Toothovom bolesti.

Trudnica AK, matični broj 2865945, 28 godina, graviditeta 1, pariteta 0, dijagnoza Charcot-Marie-Toothova bolest tip V (do danas nije dokazan gen odgovoran za bolest). Iz osobne anamneze: sa 5 godina imala traumatu glave sa sumnjom na kontuziju mozga, od tada povremeni posttraumatski epileptični napadaji, na terapiji karbamapezinom (Tegretol). Kao dijete prohodala na vrijeme, od djetinjstva nespretnija, češće padala, nije mogla hodati na petama uz stalni osjećaj kočenja nogu. Godine 2000. zbog stalnog hoda po prstima učinjen korektivni ortopedski zahvat produženja Ahilovih tetiva (*Achillotenoplastica cum capsulotomia posteriore pedis bilateralis*). U neurološkom statusu nalazi se atrofija mišića stopala, hipotrofija peronealnih mišića uz nemogućnost hoda na petama, stopala izrazito hladna i lividna, na stopalima ne registrira osjet vibracije, blaža hipotrofija mišića šake. Dugi niz godina provodi se fizikalna terapija. Tijekom trudnoće, na redovitim neurološkim pregledima, nije primijećena progresija Charcot-Marie-Toothove bolesti tipa V.

Trudnoća je redovito kontrolirana i uredna tijekom. Rani test probira na kromosomske anomalije uredan, pregledana od strane genetičara koji ne nalazi indikacije za ranu amniocentezu. U 39. tjednu

hospitalizirana u Klinici zbog nadzora i dovršenja trudnoće. Ultrazvučni pokazatelji fetalnog rasta i razvoja u granicama referentnih vrijednosti, procjena tjelesne težine sa 40 tjedana i 3 dana iznosila je 3730 g. CTG zapisi bilježeni tijekom hospitalizacije bili su uredni. U 41. tjednu trudnoće zbog trudnova premještena u rađaonicu gdje porođaj uredno napreduje do potpuno otvorenog ušća kada se razvija distocija. Vaginalnim pregledom nalazi se dijete u stavu tjemenu s velikom fontanelom kao vodećom točkom. Mjerenjem zdjelice duljina konjugate dijagonalis iznosila je 10 cm (konjugata vera 8,5 cm). Zbog suženja zdjelice 1. stupnja, defleksijskog stava djeteta i znakova prijeteće asfiksije na CTG-zapisu (temeljna frekvencija oko 140/min, sužena undulacija, u trudu varijabilne deceleracije do 50/min koje se sporo oporavljaju) odlučuje se porođaj dovršiti hitnim carskim rezom. U stavu glavicom porođeno je donošeno, eutrofično, muško dijete, 3500 g teško i 51 cm dugačko, Apgara 9/10, pH krvi iz umbilikalne vene 7,12. Nakon porođaja klinički status djeteta uredan. Šesti dan nakon porođaja majka i dijete urednog stanja otpušteni kući.

Trudnica MT, matični broj 2913347, 31 godina, graviditeta 3, pariteta 0, ima molekularno verificiranu mutaciju CONN32 gena, uzročnika progresivne senzomotorne polineuropatije iz skupine Charcot-Marie-Toothove bolesti tipa X1 sa spolno vezanim dominantnim nasljeđivanjem. Od iste bolesti boluje i otac.

Tegobe su započele u dobi od 10 godina s češćim izvrtanjem stopala i otežanim trčanjem. Bolest je potpuno progredirala uz gubitak funkcije mišića šaka, stopala i potkoljenica te nemogućnost hoda po petama.

U neurološkom statusu dominira slabost i distalna atrofija mišića šaka, potkoljenica i stopala, tetivna arefleksija na nogama i distalna redukcija površinskog osjeta i osjeta vibracije od sredine potkoljenica i na šakama. Tijekom trudnoće, na redovitim neurološkim pregledima, nije primijećena progresija Charcot-Marie-Toothove bolesti tipa X1.

S obzirom na redukciju mišićne snage i volumena u sklopu osnovne bolesti zbog gubitka aksona motornih i osjetnih živaca, posljedičnog povećanog rizika od brzog zamora i nedostatka snage pri fiziološkom aktu porođaja, kao i progresije mišićne slabosti pri mirovanju, neurolog tijekom redovne kontrole u 36. tjednu trudnoće savjetuje porođaj carskim rezom.

Trudnica do sada imala dvije neuspjele trudnoće završene ranim spontanom pobačajima (5 i 7 tjedana

amenoreje). Ova je trudnoća, uz redovite kontrole, urednog tijeka, dijete se klinički i ultrazvučno uredno razvija te s navršenih 35 tjedana procjena tjelesne težine iznosi 2734 g.

Primljena u Kliniku u 39. tjednu trudnoće zbog otjecanja plodne vode. U skladu s preporukom neurologa pristupa se hitnom carskom rezu kojim se u stavu glavicom porodi donošeno, eutrofično, žensko dijete, 3040 g teško i 48 cm dugačko, pH krvi iz umbilikalne vene 7,35. Nakon zahvata, još u operacijskoj dvorani, razvija se profuzno vaginalno krvarenje iz atonične maternice koje ne prestaje unatoč ručnim kompresivnim postupcima (Piskačevov postupak, Zweifelova masaža i kompresija maternice, kompresija aorte i donje šuplje vene), primjeni oksitocina i prostaglandina (infuzija Syntocinona 20 IU u 500 mL Ringera, Prostin 15-M, 2 amp. à 0.25 mg intramiometrijski) i postavljenom šavu po B-Lynchu. Zbog svega navedenog učini se abdominalna histerektomija koja protječe uredno. Zbog hemoragične anemije (E 2,43, HGB 71, HCT 0,215) babinjači su ordinirane dvije doze koncentrata eritrocita uz naknadnu terapiju željezo (III) oksid saharatom (Venofer, 1 amp. à 100 mg tijekom 5 dana) i dalje željezo (II) fumaratom (Heferol 1 kaps. 350 mg/dan tijekom 3 mjeseca). Daljnji poslijeporacijski tijek majke protječe uredno. Novorođenče je zbog nespecifične hiperbilirubinemije primalo fototerapiju 5. i 6. dan života. Nakon porođaja dijagnostificirana je lijevostrana displazija kuka zbog čega je preporučena kontrola kod dječjeg ortopeda. Osmi dan nakon porođaja majka i dijete otpušteni su kući. Patohistološki nalaz odstranjenog uterusa uredan.

RASPRAVA

Najobuhvatnija opservacijska studija koja se bavila utjecajem Charcot-Marie-Toothove bolesti na trudnoću i porođaj potpisuju Hoff i sur. 2005. godine. (12). Autori u bolesnica nalaze povećanu učestalost prezentacijskih anomalija (9,3 nasuprot 4,5%; $p=0,04$) i postpartalnih krvarenja (12,0 nasuprot 5,8%; $p=0,02$). Učestalost operacijski dovršenih porođaja bila je dvostruko veća nego u kontrolnoj skupini (29,6 nasuprot 15,3%; $p=0,002$), a uporaba forcepsa bila je čak tri puta učestalija u skupini bolesnica (9,3 nasuprot 2,7%; $p=0,001$). Većina porođaja dovršenih carskim rezom u skupini bolesnica spadala je u skupinu hitnih carskih rezova. Autori zaključuju da Charcot-Marie-Toothova bolest povećava učestalost porođaja opterećenih komplikacijama, što je nadalje povezano s povećanom učestalošću hitnih intervencija tijekom porođaja.

Prezentacijske anomalije, kao što je već naglašeno, pojavljuju se učestalije kod porođaja žena oboljelih od Charcot-Marie-Toothove bolesti. Isti problem uočen je i u žena oboljelih od drugih neuromuskularnih bolesti, poglavito miotone distrofije (13). U potonjoj je bolesti fetus također redovito zahvaćen majčinom genetskom bolešću ispoljavajući teški oblik naglašene mišićne slabosti. Upravo takav zaključak natjerao je istraživače da u sličnom razlogu traže uzrok prezentacijskih anomalija kod trudnoća opterećenih Charcot-Marie-Toothovom bolešću.

Nekoliko se rizičnih čimbenika danas povezuje s defleksijskim stavovima fetusa tijekom porođaja, od kojih najčešći (niska porođajna težina, prvi porođaj, prijevremeni porođaj) nisu učestaliji u bolesnica oboljelih od Charcot-Marie-Toothove bolesti. Ipak, novorođenčad opterećena neonatalnim poteškoćama u motornom razvoju učestalije su tijekom porođaja imala defleksijski stav (14,15). Preegzistirajući motorički poremećaj u fetusa nedvojbeno povećava rizik od abnormalne prezentacije. Danas se smatra da su uredni pokreti fetusa važan faktor za postavljanje u optimalnom dorzoanteriornom okcipitalnom stavu, a ako postoji slabost donjih ekstremiteta, postoji i povećana opasnost da se fetus tijekom porođaja prezentira „abnormalno“ (16).

Kako je Charcot-Marie-Toothova bolest u većini slučajeva autosomno dominantna bolest, polovica fetusa oboljelih majki trebalo bi, u skladu s Mendelovim zakonima naslijeđivanja, također biti nosioci genetskog poremećaja. Iako se bolest ispoljava najčešće u kasnijim godinama života, mišićnu slabost i hipotoniju autori opisuju i tijekom prve godine života (17). U skladu s navedenim logično je pretpostaviti da funkcionalni motorni poremećaj postoji i intrauterino i da djeca, koja se prezentiraju abnormalno, dijelom reflektiraju i vlastiti genotip, a ne isključivo majčinu bolest.

Patološka postpartalna krvarenja također su učestalija u bolesnica oboljelih od Charcot-Marie-Toothove bolesti. U općoj populaciji, uterina atonija najčešći je uzročnik postpartalnih krvarenja (18), i sukladno tome vrlo je primamljivo zaključiti da Charcot-Marie-Toothova bolest, kao hereditarna senzomotorna neuropatija, ima određeni nepovoljni utjecaj na funkciju uterine muskulature. Utjecaj bolesti na kontraktinost ošita, kao i gornjih dišnih puteva, kao posljedica neuropatije freničnog i faringealnog živca, dobro je opisana (19,20). Disfunkcija vagalnog živca s parezom glasnica, kao i autonomna neuropatija s posljedičnom disfunkcijom analnog sfinktera, također su dokumentirane

komplikacije bolesti (21-23). Sukladno navedenom, neuropatija adrenergičnih živaca uterine muskulature uzrokovana Charcot-Marie-Toothovom bolesti vrlo je vjerojatna. Neuralna degeneracija uzrokovala bi poremećaj kontraktilnosti organa uzrokujući hipotoniju i posljedično pojačano postpartalno krvarenje. Navedeno je prikazano u literaturi, ali i kod naše histerektomirane bolesnice.

Trudnoća je stanje koje je povezano s degeneracijom adrenergičnih živaca uterusa uzrokovano spolnim steroidnim hormonima. Taj fiziološki gubitak živčanih vlakana čini se da je daleko opsežniji u slučaju prethodnog postojanja oštećenja perifernog živčanog sustava (9).

Pretragom suvremene literature nalazimo oskudne podatke o utjecaju same trudnoće na tijek i razvoj Charcot-Marie-Toothove bolesti.

Egzacerbacija bolesti može se dogoditi tijekom trudnoće, učinak koji se danas najčešće pripisuje povećanim koncentracijama progesterona u plazmi (7).

Visoke razine spolnih hormona tijekom trudnoće, u prvom redu progesterona, bile su ishodište za eksperimentalni model kojim se u laboratorijskih štakora inducirala progresija Charcot-Marie-Toothove bolesti (24). Autori su generirali model Charcot-Marie-Toothove bolesti tipa 1A stvarajući dodatnu kopiju gena PMP22 kod transgeničnih miševa. Cilj je bio testirati može li progesteron, epigenetski regulator gena PMP22 i MPZ u kultiviranim Schwannovim stanicama, modulirati progresivnu neuropatiju uzrokovanu umjerenom hiperekspresijom gena PMP22. Svakodnevna aplikacija progesterona podigla je razinu proteina PMP22 i MPZ dovodeći do izraženije patologije kultiviranih Schwannovih stanica i posljedično naglašenije neurološke kliničke slike. Suprotno navedenom, davanje selektivnog antagonista progesteronskih receptora onapristona reduciralo je hiperekspresiju PMP22 i dovelo do poboljšanja kliničke slike Charcot-Marie-Toothove bolesti. Ukupno gledajući, navedeni podaci unijeli su novo svjetlo u problematiku utjecaja trudnoće na tijek Charcot-Marie-Toothove bolesti.

Rudnik-Schoneborn i sur. (7) u svojoj studiji također pokušavaju razjasniti utjecaj trudnoće na tijek i razvoj Charcot-Marie-Toothove bolesti. Retrospektivno analiziraju opstetričke komplikacije te utjecaj trudnoće i porođaja na tijek bolesti 21 bolesnice (odnosno 45 trudnoća) oboljele od Charcot-Marie-Toothove bolesti. 16 bolesnica imalo je

dijagnozu bolesti od djetinjstva, dok je u preostalih 5 dijagnoza postavljena kasnije u životu i bila prilikom nastupa trudnoće u subkliničkom obliku. Osim od 21 (38%) bolesnice prijavilo je egzacerbaciju osnovne bolesti u barem jednoj od promatranih trudnoća te je u 81% (17 od 21) trudnoća primijećeno pogoršanje slabosti. Pogoršanje je bilo prolazno u 35% (6 od 17), a u 65% (11 od 17) ono je perzistiralo i nakon porođaja. Bolesnice koje su imale pogoršanje osnovne bolesti vezano uz prvu trudnoću (7 od 21) imale su isto iskustvo i u trudnoćama koje su slijedile (10 od 11), iz čega proizlazi da postoji visoki rizik od ponavljajućih egzacerbacija bolesti. Četiri bolesnice, odnosno 19% ispitanica, naglasilo je da su prethodni porođaji bili odgovorni bilo za egzacerbaciju, bilo za početak neuropatije. Ostalih 9 (43%) bolesnica nije zamijetilo nikakav utjecaj trudnoća na progresiju osnovne bolesti. Među bolesnicama s dijagnozom bolesti od djetinjstva, rizik od egzacerbacije bolesti u bar jednoj trudnoći bio je 50% (8 od 16) i zahvaćao je 81% njihovih trudnoća (17 od 21). Suprotno navedenom, trudnoća nije imala nikakav utjecaj u 5 bolesnica s kasnijim nastupom bolesti, iako se u dvije prvi simptomi pojavljuju postpartalno.

ZAKLJUČAK

Hereditarna senzomotorna polineuropatija ili morbus Charcot-Marie-Tooth do sada je promatrana primarno kao bolest koja zahvaća distalne ekstremitete bez značajnog utjecaja na trudnoću, porođaj i novorođenče. Rezultati do sada objavljenih istraživanja, kao i prikaz naših dviju bolesnica, dovode u pitanje takav pasivni pristup i nedvojbeno pokazuju da Charcot-Marie-Toothovu bolest treba smatrati potencijalnim rizičnim čimbenikom tijekom porođaja. Učestalost operacijskih intervencija tijekom porođaja opterećenih tom bolešću dvostruko je veća nego u kontrolne skupine. Pojačan oprez zbog potencijalnih komplikacija tijekom porođaja u obliku prezentacijskih anomalija i postpartalnih atoničnih krvarenja svakako je nužan. Indikaciju za operacijsko dovršenje trudnoće treba donositi individualno imajući u vidu svaku bolesnicu, sa svim njenim rizičnim faktorima, osobno. Zbog opisanog nepovoljnog utjecaja same trudnoće na tijek i razvoj Charcot-Marie-Toothove bolesti neophodna je stalna uska suradnja sa specijalistima neurolozima. Budući da je pitanje naslijeđivanja i prenatalne dijagnostike od posebnog interesa za perinatalnu medicinu, od samih početaka praćenja takvih trudnoća potrebno je također uspostaviti dijalog s genetičarima.

L I T E R A T U R A

1. Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. U: Dyck, PJ, Thomas, PK, Lambert, EH, et al, ur. *Peripheral Neuropathy*, vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
2. Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy: duplication, gene dosage, and genetic heterogeneity. *Pediatr Res* 1999; 45: 159.
3. Kamholz J, Menichella D, Jani A i sur. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2000; 123(Pt 2): 222.
4. Mersyanova IV, Ismailov SM, Polyakov AV i sur. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat* 2000; 15: 340.
5. Roy EP 3rd, Gutmann, L, Riggs, JE. Longitudinal conduction studies in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Muscle Nerve* 1989; 12: 52.
6. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth hereditary neuropathy overview. In GeneReviews.www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cmt#cmt (Accessed on September 23, 2009).
7. Rudnik-Schöneborn S, Röhrig D, Nicholson G, Zerres K. Pregnancy and delivery in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology* 1993; 43: 2011-16.
8. Reah G, Lyons GR, Wilson RC. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Anaesthesia* 1998; 53: 586.
9. Pollock M, Nukada H, Kritchevsky M. Exacerbation of Charcot-Marie-Tooth disease in pregnancy. *Neurology* 1982; 32: 1311-34.
10. Lebo RV. Prenatal diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Prenat Diagn* 1998; 18: 169-72.
11. Bernard R, Boyer A, Nègre P i sur. Prenatal detection of the 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: necessity of a multidisciplinary approach for heterogeneous disorders. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 297-302.
12. Hoff JM, Gilhus NE, Daltveit AK. Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2005; 64: 459-62.
13. Atlas I, Smolin A. Combined maternal and congenital myotonic dystrophy managed by a multidisciplinary team. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87: 175-8.
14. Bartlett DJ, Okun NB, Byrne PJ, Watt JM, Piper MC. Early motor development of breech- and cephalic-presenting infants. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 425-32.
15. Jonas O, Roder D. Breech presentation in South Australia, 1987-1989. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 17-21.
16. Rayl J, Gibson PJ, Hickok DE. A population-based case-control study of risk factors for breech presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 28-32.
17. Wilmshurst JM, Pollard JD, Nicholson G, Antony J, Ouvrier R. Peripheral neuropathies of infancy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 408-14.
18. Diagnosis and management of postpartum hemorrhage. ACOG technical bulletin number 143 - July 1990. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 159-63.
19. Hardie R, Harding AE, Hirsch N, Gelder C, Macrae AD, Thomas PK. Diaphragmatic weakness in hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 348-50.
20. Gilchrist D, Chan CK, Deck JH. Phrenic involvement in Charcot-Marie-Tooth disease. A pathologic documentation. *Chest* 1989; 96: 1197-9.
21. Sulica L, Blitzer A, Lovelace RE, Kaufmann P. Vocal fold paresis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1072-6.
22. Stojkovic T, de Seze J, Dubourg O i sur. Autonomic and respiratory dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease due to Thr124Met mutation in the myelin protein zero gene. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1609-14.
23. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB i sur. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997; 120: 465-78.
24. Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U, Uzma N, Nave KA. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 2003; 9: 1533-7.

S U M M A R Y

PREGNANCIES AND DELIVERIES IN PATIENTS WITH CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE

M. HERMAN, J. DJELMIŠ, M. IVANIŠEVIĆ and T. ŽUPIĆ

University Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Hereditary motor sensory neuropathy (HMSN), also known as Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease, is a spectrum of disorders caused by a specific mutation in one of several myelin genes, which results in defects in myelin structure, maintenance and formation. Affected individuals show progressive distal limb atrophy and weakness, often with gait disturbance and deformity of feet and hands. There have been few studies on how CMT disease can affect pregnancy, birth and the newborn. CMT is an independent risk factor for complications during pregnancy and delivery. Patients with CMT have more operative deliveries, malpresentations and postpartum bleeding than the general obstetric population. It is not clear whether the increased prevalence of malpresentation is related to fetal disease, although the disorder typically does not present until later in childhood. Postpartum bleeding from atony may be related to the disease effect on uterine adrenergic nerves. Exacerbation of CMT disease can occur in pregnancy, an effect that may be mediated by increased plasma progesterone level. Observations in an animal model were consistent with these findings as the administration of progesterone resulted in a more progressive neuropathy, while a progesterone antagonist slowed the disease progression. We treated two patients with CMT (type 5 and type X1) at our Department. Both of them had normal course of pregnancy until delivery. Emergency cesarean section was performed in both cases; in one because of malpresentation, contracted pelvis and signs of impending fetal asphyxiation during the second stage of delivery, and in the other one based on neurologist indication. In the latter, uterine atony with profuse postpartum bleeding occurred immediately after cesarean section and emergency hysterectomy was performed according to clinical status.

Key words: hereditary motor sensory neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, pregnancy, delivery, malpresentation, uterine atony

METASTAZE ŽILNICE OBA OKA KOD KARCINOMA BUBREGA

DAVOR GALETOVIĆ, KAJO BUĆAN, DOBRILA KARLICA, MLADEN LEŠIN i LJUBO ZNAOR

Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Metastatski tumori su najčešći intraokularni malignomi, a srednja očna ovojnica je jedina lokalizacija metastaza od čega na žilničke otpada 88%. Autori opisuju slučaj 54-godišnjeg muškarca koji je 2005. g. primljen na Odjel za urologiju zbog akutne makrohaturije. Urološkom obradom se otkrije novotvorina lijevog bubrega. Napravi se nefrektomija lijevo, uz regionalnu limfadenektomiju. Patohistološki nalaz pokazuje da se radi o papilarnom karcinomu bubrega sa žarištima sarkomatoidne diferencijacije. Nadbubrežna žlijezda histološki je urednog izgleda, a u jednom od regionalnih limfnih čvorova nađe se metastatsko tumorsko tkivo. Bolesnik je nakon tri godine ponovo hospitaliziran zbog dijagnosticiranog tumora desne nadbubrežne žlijezde i paraortalnog tumora. U isto se vrijeme bolesnik žali na postupno slabljenje vidne oštine lijevog oka. Fundoskopija i fotografija fundusa pokazuju žučkaste okrugle lezije oba oka s pratećim odignućem mrežnice. Metastaze karcinoma bubrega u oko i orbitu su vrlo rijetke, dosad je opisano oko 70 slučajeva. Nalaz metastaza u oku može injicirati dijagnozu karcinoma bubrega ili mogu biti prateći nalaz godinama i desetljećima. Svi tumori koji metastaziraju hematogenim putem imaju visoki afinitet metastaziranju u srednju očnu ovojnicu zbog njene izrazite prokrvljenosti. Stražnji pol je češća lokalizacija, više od 40% lezija nađeno je u makuli što se objašnjava pojačanim žilničkim krvnim protokom i lakšom detekcijom makularnih simptoma. Stoga je sve bolesnike s amelanotičnim crveno-žučkastim lezijama, bez poznatog sijela primarnog tumora neophodno uputiti na pregled bubrega da bi se isključilo metastatski karcinom bubrega.

Ključne riječi: karcinom bubrega, žilničke metastaze, vidna oština, serozno odignuće mrežnice

Adresa za dopisivanje: Davor Galetović, dr. med.
Klinika za očne bolesti
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1
21000 Split, Hrvatska
Tel: +38521556402; faks: +38521556407
E-pošta: davorgaletovic@hotmail.com

UVOD

Karcinom bubrega predstavlja oko 3% malignoma odraslih i 90-95% neoplazmi nastalih u bubregu (1-3). Znakovit je po izostanku ranih upozoravajućih simptoma, raznolik je po simptomatologiji, otporan na zračenje i kemoterapiju (4), s rijetkim ali znakovitim odgovorom na imunosupresive kao što su interferon alfa (5,6) i interleukin (IL)-2 (7). Polazno tkivo za karcinom bubrega je epitel proksimalnih tubula (8).

Metastatski tumori su najčešći intraokularni malignomi. Srednja očna ovojnica je jedina lokalizacija metastaza od čega na žilničke metastaze otpada 88% (9). U posljednjih nekoliko desetljeća studije autopsija su pokazale da više od 8% bolesnika koji umru od karcinoma bubrega ima intraokularne

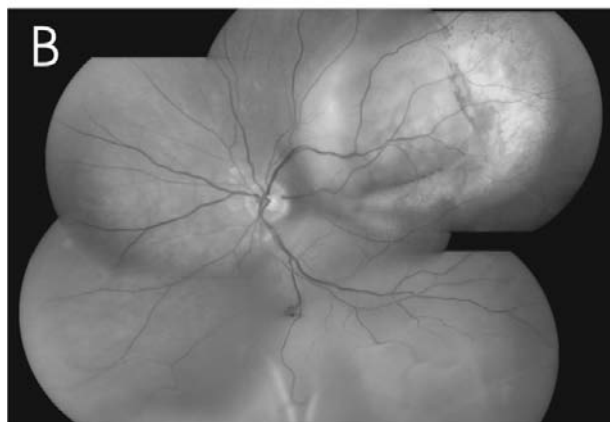
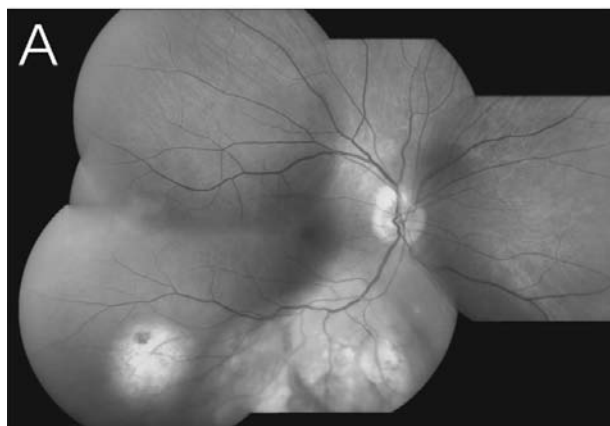
metastaze (10). U muškaraca bubreg kao primarno mjesto karcinoma iznosi 6%, dok je u žena taj postotak znatno manji. Žilničke se metastaze mogu manifestirati gubitkom vidne oštine, fotopsijama, flotirajućim mutninama, defektima vidnog polja, svjetloplahošću, rijetko bolom i crvenim okom, a mogu postojati bez pojave navedenih simptoma (11-13).

PRIKAZ BOLESNIKA

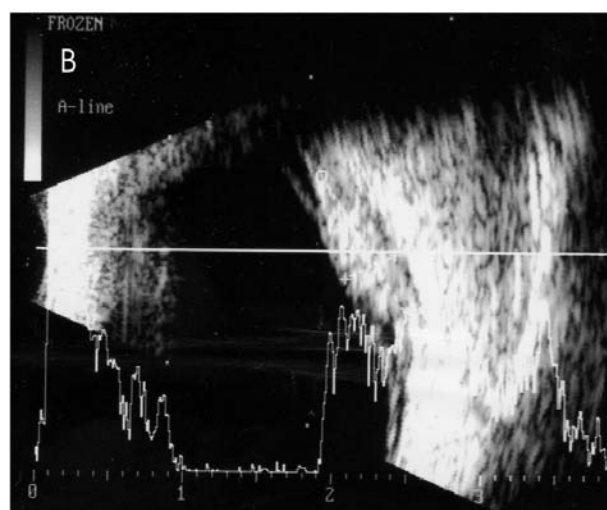
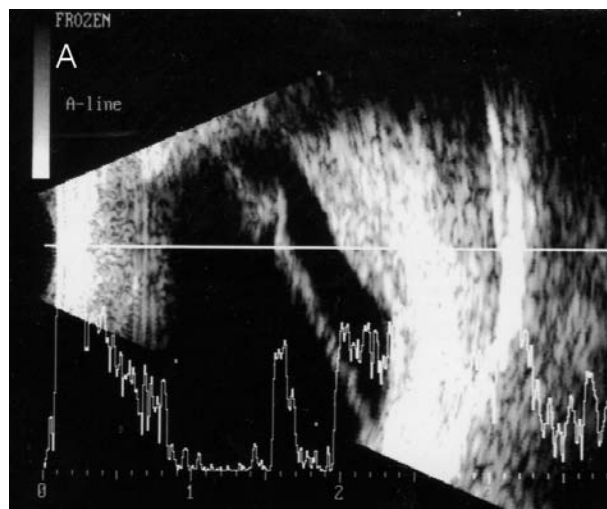
Muškarac u dobi od 54 godine primljen je 2005. g. na Odjel za urologiju naše Kliničke bolnice zbog akutne makrohaturije. Urološki se obradi (IVU, CT abdomena i cistoskopija) te se dijagnosticira novotvorina lijevog bubrega. Napravi se nefrektomija lijevo uz regionalnu limfadenektomiju. Patohistološki nalaz pokazuje da se radi o papilarnom karcinomu

bubrega sa žarištima sarkomatoidne diferencijacije (Fuhrman 4), veličine 8 x 9 cm s infiltracijom vezivne ovojnice bubrega bez proboja i infiltracije masne kapsule. Nadbubrežna žlijezda histološki je urednog izgleda, a u jednom od regionalnih limfnih čvorova nađe se metastatsko tumorsko tkivo. Bolesnik je u travnju 2008. g. ponovno hospitaliziran zbog dijagnosticiranog tumora desne nadbubrežne žlijezde i paraaortalnog tumora. Učini se adrenalektomija desno i paraaortalna limfadektomija. PHD: sekundarna zloćudna novotvorovina nadbubrežne žlijezde i limfnih čvorova. Radi se o metastatskom tumoru desne nadbubrežne žlijezde i paraaortalnih limfnih čvorova primarnog karcinoma bubrega.

Bolesnik dolazi u kolovozu 2008. u našu ambulantu zbog postupnog slabljenja vidne oštine lijevog oka, koja je 0,01 bez korekcije, dok je vidna oština desnog oka sa - 1,50 dsph 0,9. Intraokularni tlak oba oka iznosi 18 mm Hg, a nalaz prednjeg segmenta oba oka je uredan. Fundoskopija i fotografija fundusa desnog oka pokazuje u donjoj polovini manju žućkastu okruglu leziju temporalno i veću žućkasto-smeđu okruglu leziju nazalno, udruženu sa sero-



Sl. 1. Fotografije fundusa desnog (A) i lijevog (B) oka. Na fotografijama vidljive solidne žućkaste žilničke tvorbe.



Sl. 2. Ultrazvučni nalaz desnog (A) i lijevog (B) oka. Na snimkama vidljive solidne žilničke tvorbe s okolnim seroznim odignućem mrežnice.

znim odignućem mrežnice (sl. 1A). Fundoskopija i fotografija fundusa lijevog oka pokazuju oveću okruglu žućkasto-smeđu leziju uz gornju temporalnu arkadu koja zahvaća makulu, udružena s eksudativnim odignućem mrežnice (sl. 1B). Ultrazvučni nalaz oba oka pokazuje ehogene tumorozne subretinalne mase s pratećim odignućem mrežnice, srednjeg i visokog reflektiviteta (sl. 2A i 2B).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Metastatske lezije žilnice oba oka ispitanika dijagnosticirane su tri godine nakon otkrivanja primarnog karcinoma lijevog bubrega i četiri mjeseca nakon otkrivenih metastatskih tumora desne nadbubrežne žlijezde i paraaortalnih limf-

nih čvorova. Oslabljena vidna oštrina lijevog oka bio je inicijalni simptom, a nastao je zbog serozne ablacije makule. Multiple lezije i bilateralnost su važni klinički znakovi. Bilateralne lezije postoje u 20-40% bolesnika, a multifokalne lezije nalazimo u najmanje 20% očiju. Stražnji pol predominantno je zahvaćen lezijama (40%), lezije su najčešće žute boje (94%), a udruženost sa seroznom ablacijom mrežnice iznosi (88%) (14).

Metastaze karcinoma bubrega u oko i orbitu su vrlo rijetke; dosad je opisano oko 70 slučajeva (15,16). Nalaz metastaza u oku može injicirati dijagnozu karcinoma bubrega ili mogu biti prateći nalaz godinama i desetljećima. Općenito su uvealne metastaze tumora češće kod žena u odnosu na muškarce (2:1). U žena se primarno sjelo nalazi u dojci (68%), plućima (12%), nepoznatom mjestu (12%), gastrointestinalumu (2%), koži (1%) i ostalim mjestima (4%). Distribucija mjesta primarnog karcinoma u muškaraca je sljedeća: pluća (40%), nepoznato mjesto (29%), gastrointestinalum (9%), prostata (6%), bubreg (6%), koža (4%) i drugo (4%). Svi tumori koji metastaziraju hematogenim putem imaju visoki afinitet metastaziranju u srednju očnu ovojnicu zbog njene izrazite prokrvljenosti. Stražnji pol je češća lokalizacija, više je od 40% lezija nađeno u makuli što se objašnjava pojačanim žilničkim krvnim protokom i lakšom detekcijom makularnih simptoma. Novije studije pokazuju samo 12% lezija izvan makule s lokalizacijom lezije u gornjim i lateralnim kvadrantima (10).

To je razlog da sve bolesnike s amelanotičnim crveno-žučkastim lezijama bez poznatog sjela primarnog tumora neophodno uputiti na pregled bubrega da bi se isključilo metastatski karcinom bubrega. Ujedno je potrebno trajno oftalmološko praćenje bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom bubrega u cilju otkrivanja okularnih metastaza.

L I T E R A T U R A

1. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 115-23.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628-31.
3. American Cancer Society. American Cancer Society

Statistic for 2007.

4. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 177-86.
5. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstain BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-9.
6. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
7. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM i sur. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-32.
8. Jonasch E i sur. Renal cell carcinoma. U: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, ur. *MD Anderson Manual of Medical Oncology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
9. Shields CL, Shelds JA, Gross NE i sur. Survey of 520 eyes with uveal metastase. *Ophthalmology* 1997; 104: 1265-76..
10. Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI. *Retinal Imaging*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2006.
11. Ryan SJ, *Retina*. 3rd ed. New York, NY: Elsevier Science, 2000.
12. Gass JD. *Diferential Diagnosis of Intraocular Tumors. A Stereoscopic Presentation*. 1st ed. St. Louis, Mo: Mosby, 1974.
13. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: A Text and Atlas*. 1st ed. Philadelphia Pa: Saunders, 1992.
14. Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI. *Retinal Imaging*, 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006.
15. Shome D, Honavar SG, Gupta P, Vemuganti GK, Reddy PV. Metastasis to the eye and orbit from renal cell carcinoma - a report of three cases and review of literature. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 213-23.
16. Hamovici R, Gragoudas ES, Gregor Z, Pesavento RD, Mieler WF, Duker JS. Choroidal metastases from renal cell carcinoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 1152-8.

S U M M A R Y

BILATERAL CHOROIDAL METASTASES OF KIDNEY CARCINOMA

D. GALETOVIĆ, K. BUĆAN, D. KARLICA, M. LEŠIN and L. ZNAOR

University Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center, Split, Croatia

Metastatic tumors are among the most common intraocular malignancies, and are exclusively localized in the uvea, 88% in the choroids. A 54-year-old male patient was admitted to Urology Department for macrohematuria. A tumor of the left kidney was found. Upon nephrectomy, histopathology indicated papillary carcinoma of the kidney with some focal sarcomatous differentiation. The left suprarenal gland was normal, but one of the regional lymph nodes was invaded. Three years later, the patient was hospitalized again for tumor of the right suprarenal gland and para-aortic tumor. At the same time, the patient complained of visual acuity worsening on the left eye. Fundus examination and fundus photography revealed yellowish subretinal lesions with serous retinal detachment. Metastatic eye lesions may anticipate or follow the diagnosis of kidney carcinoma. All tumors with a tendency of hematogenous metastasizing have a high affinity of metastasizing into the uvea because of its abundant blood flow. Posterior pole is the most common localization; over 40% of lesions are found in macular region, which is attributed to the higher posterior choroidal blood flow and easy macular symptom detection. That is why kidney carcinoma has to be ruled out in all patients with such yellowish subretinal lesions.

Key words: kidney carcinoma, choroidal metastasis, visual acuity, serous retinal detachment

ODNOS FAKOEMULZIFIKACIJSKE I KLASIČNE EKSTRAKAPSULARNE METODE OPERACIJE SIVE MRENE NA KLINICI ZA OČNE BOLESTI KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD 1997. DO 2009. GODINE

KAJO BUĆAN, ALEKSEJ MEDIĆ, LJUBO ZNAOR, ROBERT STANIĆ, DAVOR GALETOVIĆ,
MILAN IVANIŠEVIĆ, KSENIJA KARAMAN, VELJKO ROGOŠIĆ i DOBRILA KARLICA

Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Cilj rada je usporediti odnos fakoemulzifikacijske metode operacije sive mrene u odnosu na starije klasične metode na Klinici za očne bolesti KBC-a Split. Podatke smo prikupili retrospektivnom analizom podataka iz operacijskih protokola u razdoblju od 1997. do 2009. godine. Udjel fakoemulzifikacijske metode operacije sive mrene u 1997. i 1998. godini iznosio je manje od 10%, a u 2007. i 2008. godini više od 90% ukupnih operacija sive mrene. U razdoblju od 1997. godine do 2009. godine taj udjel je progresivno rastao, te u prvih šest mjeseci 2009. godine iznosi 99,2%. U tom je razdoblju vidljiv značajan porast postotka operiranih bolesnika fakoemulzifikacijskom tehnikom, skraćanje vremena hospitalizacije i bitno poboljšanje poslijeoperacijske vidne oštine, što potvrđuje da je danas ta vrsta operacije metoda izbora u liječenju sive mrene.

Ključne riječi: siva mrenea, ekstrakcija mrenea, fakoemulzifikacija, intraokularne leće

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Kajo Bućan, dr. med.
Klinika za očne bolesti
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1
21000 Split, Hrvatska
Tel: 021 556402; faks: 021 556407
E-pošta: kajo.bucan@st.t-com.hr

UVOD

Fakoemulzifikacijska tehnika operacije (PHACO) je sve češće korištena metoda za operaciju sive mrene zbog bržeg poslijeoperacijskog oporavka, smanjenog kirurški induciranoag astigmatizma i smanjene poslijeoperacijske upalne reakcije (1). Te su značajke posebno bitne u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti, oči kojih imaju veću poslijeoperacijsku predispoziciju razvoju upalne reakcije i u kojih je bitna dobra poslijeoperacijska vidljivost fundusa (2-4). Međutim, ekstrakapsularna operacija sive mrene (ECCE) ima neke prednosti jer omogućava implantaciju tvrdih intraokularnih leća s optičkim dijelom šireg promjera, što omogućava bolju vizualizaciju perifernih dijelova mrežnice kod primjene laserske fotokoagulacije ili izvođenja vitrektomije i moguća je implantacija intraokularne leće u stražnju sobicu na prednji dio lećne kapsule leće kod ruptуре stražnje kapsule (5-7).

U Splitu je prva operacija sive mrene napravljena

davne 1902. godine, dok je 1976. godine napravljena prva suvremena ekstrakapsularna operacija mrenea na Klinici za očne bolesti KBC-a Split, a prva ugradnja intraokularne leće 1987. godine (podaci iz operacijskog protokola Klinike za očne bolesti, KBC-a Split).

Prve eksperimentalne operacije sive mrene metodom PHACO u svijetu su se počele raditi prošlog stoljeća u SAD. U širu upotrebu ulazi tek 90-tih godina prošlog stoljeća izumom koaksijalne rasvjete, primjenom viskoelastika te unaprjeđenjem samih strojeva za fakoemulzifikaciju. Tako je 1990. godine u SAD-u samo 50% operatera operiralo tehnikom PHACO. Vrlo brzo taj broj se bitno mijenja u korist operatera koji rabe fakoemulzifikacijsku metodu, te ona postaje metodom izbora za operaciju mrenea (8,9). Početak uvođenja tada nove tehnike operacije mrenea fakoemulzifikacijskom tehnikom na Klinici za očne bolesti KBC-a Split, zabilježen je 1997. godine.

Cilj ovog rada bio je usporediti fakoemulzifikacijske metode operacije sive mreže u odnosu na starije klasične metode (uz usporedbu duljine poslijeoperacijske hospitalizacije i poslijeoperacijske vidne oštine) na Klinici za očne bolesti KBC-a Split u razdoblju između 1997. i 2009. godine.

METODE

Podatke za ovu retrospektivnu studiju prikupili smo analizom operacijskih protokola. Bilježili smo broj operiranih bolesnika različitim metodama operacije mreže (fakoemulzifikacija, ekstrakapsularna ekstrakcija mreže i intrakapsularna ekstrakcija mreže) u razdoblju između 1. siječnja 1997. i 30. lipnja 2009. godine. Usporedili smo prosječnu duljinu poslijeoperacijske hospitalizacije i prosječne vrijednosti poslijeoperacijske vidne oštine pri otpustu za razdoblje 1997./1998. godina (preko 90% operiranih tehnikom ECCE) prema razdoblju 2007./2008. godina (preko 90% operiranih tehnikom PHACO). Također smo bilježili i vrstu ugrađene intraokularne

leće da je 1997. i 1998. godine odnos ECCE/PHACO bio preko 90% u korist ekstrakapsularne ekstrakcije sive mreže (sl. 1). Daljnjom edukacijom kirurga i uvođenjem suvremenijih aparata u Klinici za očne bolesti KBC-a Split, taj se odnos dramatično mijenja u korist PHACO-a (preko 90% u 2007. i 2008. godini) te se u prvoj polovici 2009. godine penje na 99,2% operiranih bolesnika (tablica 1). Prva ugrađena savitljive akrilne leće na Klinici za očne bolesti KBC-a Split, bila je napravljena 2001. godine, ali u kontinuiranu upotrebu dolazi tek 2005. godine. Analizirajući odnos rigidnih i mekih ugrađenih intraokularnih leća, u razdoblju od 2005. do 2009. godine, vidljiv je znatan porast postotka ugradnje mekih savitljivih leća na 99% u 2009. godini (sl. 2).

Prosječna duljina trajanja hospitalizacije nakon operacije sive mreže za 1997. i 1998. godinu iznosila je 5,73 dana (2-19 dana), za razliku od prosječne duljine trajanja hospitalizacije u 2007. i 2008. godini, koja je iznosila 1,99 dana (od 1-6 dana) (sl. 3). Postoji statistički značajna razlika u duljini poslijeoperacijske hospitalizacije nakon operacija tehnikom ECCE

Tablica 1.

Prikaz udjela fakoemulzifikacijske metode operacije mreže (PHACO) i ekstrakapsularne ekstrakcije mreže (ECCE) u 2009. godini u KBC Split.

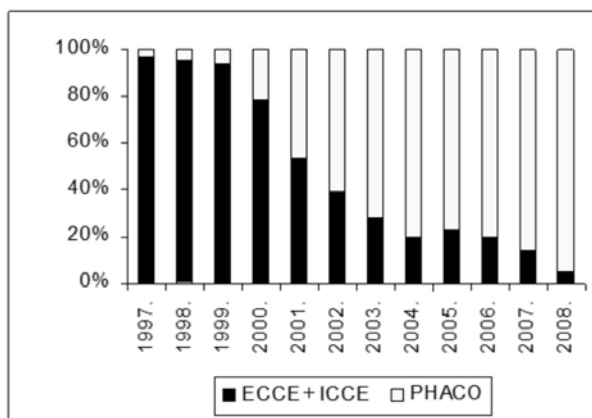
	Siječanj		Veljača		Ožujak		Travanj		Svibanj		Lipanj		Ukupno	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
ECCE	3	2,42	2	1,24	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	0,67
PHACO	121	97,58	159	98,76	191	99,48	133	100,0	103	100,0	177	100,0	884	99,33
Ukupno	124	100,0	161	100,0	192	100,0	133	100,0	103	100,0	177	100,0	890	100,0

leće (tvrde ili savitljive leće), s posebnim osvrtom na ugradnju savitljivih intraokularnih leća.

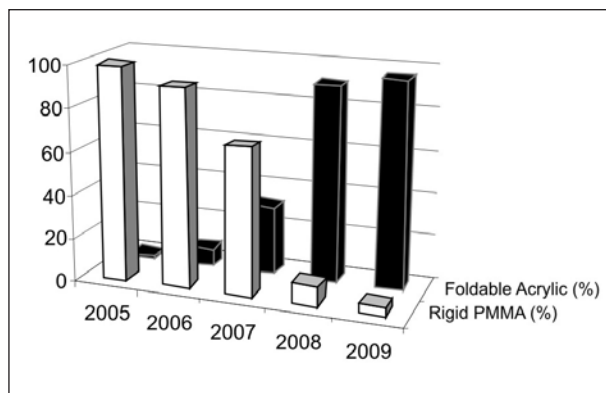
Podaci su prikupljeni u elektronskom obliku putem kompjuterskog programa Excel 2003 (Microsoft Office 2003, Microsoft, SAD). Za određivanje statističke značajnosti razlike između različitih varijabli koristili smo Studentov t-test i ANOVA test. Statistička obrada prikupljenih podataka je bila urađena kompjuterskim programom Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, SAD). Statistički značajnima podrazumijevale su se vrijednosti $p < 0,05$.

REZULTATI

Analizom podataka dobivenih iz operacijskog protokola Klinike za očne bolesti KBC-a Split vidljivo



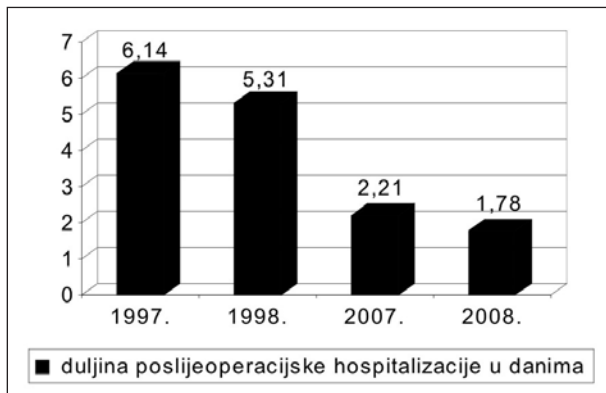
Sl. 1. Prikaz udjela fakoemulzifikacijske metode operacije mreže (PHACO), intrakapsularne (ICCE) i ekstrakapsularne ekstrakcije mreže (ECCE) od 1997. do 2008. godine. (Napomena: vrijednosti udjela ICCE-a su iznimno niske)



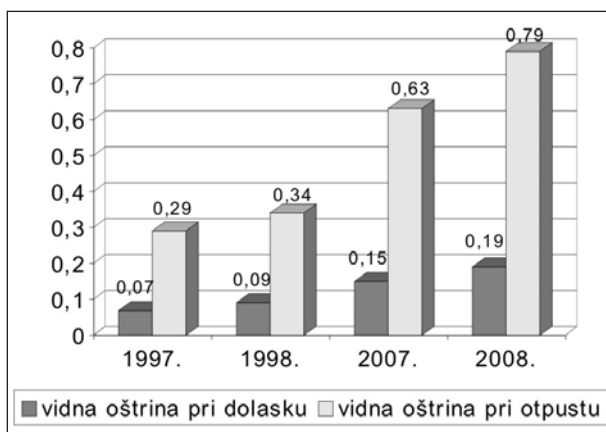
Sl. 2. Omjer ugrađenih savitljivih i tvrdih intraokularnih leća u razdoblju od 2005. do 2009. godine. (PMMA- polimetilmetaakrilat).

u odnosu na tehniku operacije PHACO ($t=21,51$, $df=804$, $p<0,001$).

Na sl. 4. prikazana je prijeoperacijska i poslijeoperacijska vidna oštrina pri otpustu. Prosječna vrijednost nekorigirane poslijeoperacijske vidne oštrine pri otpustu za 1997. i 1998. godinu iznosila je 0,32 (0,02-1,0). Prosječna vrijednost nekorigirane poslijeoperacijske vidne oštrine pri otpustu za 2007. i



Sl. 3. Prikaz prosječne duljine poslijeoperacijske hospitalizacije u danima nakon operacije sive mreže za 1997., 1998., 2007. i 2008. godinu.



Sl. 4. Prikaz odnosa prijeoperacijske vidne oštrine i vidne oštrine pri otpustu nakon operacije sive mreže za 1997. i 1998. godinu i za 2007. i 2008. godinu.

2008. godinu iznosila je 0,71 (0,01-1,0) (sl. 4). Postoji statistički značajna razlika u poboljšanju vrijednost nekorigirane poslijeoperacijske vidne oštrine pri otpustu poslije operacija metodom ECCE u odnosu na operacije napravljene tehnikom PHACO ($F=151,48$, $df=3$, $p<0,001$).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Iz podataka dobivenih u ovoj studiji vidljivo je da broj operacija sive mreže izvedenih fakoemulzifikacijskom metodom danas daleko nadmašuje broj izvedenih operacija klasičnim metodama (ekstrakapsularna i intrakapsularna ekstrakcija mreže). To potvrđuje da se fakoemulzifikacijska metoda operacije sive mreže pokazala kao suvremena metoda izbora za operaciju mreže zbog bržeg poslijeoperacijskog oporavka, skraćena vremena hospitalizacije, bolje poslijeoperacijske vidne oštrine, manjeg poslijeoperacijskog astigmatizma te manje indukcije poslijeoperacijske upale. Iako se udjel fakoemulzifikacijskih operacija približava vrijednosti od 100%, mišljenja smo da tu vrijednost neće zadugo postići iz razloga što postoje izdvojeni slučajevi, gdje je još uvijek indicirana intraoperacijska konverzija iz fakoemulzifikacijske tehnike u ekstrakapsularnu metodu ekstrakcije mreže.

Udjel fakoemulzifikacijske tehnike od njenog uvođenja na Klinici za očne bolesti, 1997. godine, je progresivno rastao, no imajući u vidu tranzicijske procese i ograničenu dostupnost aparature može se opravdati nešto kasnije uvođenje te nove operacijske tehnike što je prema dostupnim podacima u skladu sa susjednim zemljama u tranziciji (tablica 2) (10-16).

Tablica 2.

Prikaz udjela fakoemulzifikacijske metode operacije mreže (PHACO), intrakapsularne (ICCE) i ekstrakapsularne ekstrakcije mreže (ECCE) u istočnoj Europi 1998. g.

Zemlja	ICCE (%)	ECCE (%)	PHACO (%)
Bjelorusija	46	54	-
BiH	47	52,7	0,3
Bugarska	18	81	1
Republika Češka	0,2	14,1	85,7
Estonija	-	50	50
Mađarska	2,6	8,5	15,9
Latvija	-	96	4
Litva	2,6	94,6	2,8
Moldavija	7	93	-
Poljska	3	88	9
Rumunjska	14,3	85,3	0,4
Slovačka	1	61	38

Primijećena je i tendencija stalnog rasta udjela ugrađenih savitljivih leća u odnosu na tvrde PMMA (polimetilmetaacrilat) leće.

U zaključku možemo potvrditi da je operacijsko liječenje bolesnika s mrežnicom doživjelo temeljite promjene u zadnjih desetak godina, a prelazak na fakoemulzifikacijsku operaciju sive mrežnice doveo do skraćanja hospitalizacije i bržeg i boljeg oporavka vidne oštine, a udjel ugrađenih savitljivih leća u odnosu na tvrde intraokularne leće dostigao standarde razvijenih zemalja svijeta.

L I T E R A T U R A

1. Dowler JG, Hykin PG, Hamilton AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2000;107: 457-62.
2. Fergusson VMG, Spalton DJ. Continued breakdown of the blood aqueous barrier following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 453-6.
3. Zaczek A, Zetterström C. Aqueous flare intensity after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1099-104.
4. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114: 881-9.
5. McCuen BW II, Klombers L. The choice of posterior chamber intraocular lens style in patients with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1376-7.
6. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Reduction in the area of the anterior capsule opening after polymethylmethacrylate, silicone, and soft acrylic intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 441-7.
7. Hayashi H, Hayashi K, Nakao F, Hayashi F. Area reduction in the anterior capsule opening in eyes of diabetes mellitus patients. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1105-10.
8. Stark WJ, Goyal RK, Awad O, Vito E, Kouzis AC. The safety and efficacy of combined phacoemulsification and trabeculectomy with releasable sutures. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 146-9.
9. Strumpf S, Nose W. Endothelial damage after planned extracapsular cataract extraction and phacoemulsification of hard cataracts. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 491-6.
10. Masek P. Cataract surgery in the Czech Republic 1988-1997. *Cesk Slov Oftalmol* 1999; 55: 117-22.
11. Masek P. Cataract surgery in 2000. *Cesk Slov Oftalmol* 2002; 58: 112-6.
12. Nováková D, Rozsival P. European Cataract Outcome Study-results of five years of participation. *Cesk Slov Oftalmol* 2004;60: 328-34.
13. Nemeth J, Molnár F, Kocur I. Eye health care in Hungary. *Br J Ophthalmol* 2002; 12: 228-31.
14. Romaniuk W, Wojcik-Niklewska B, Markowska J, Michalska-Malecka K, Dorecka M. Phacoemulsification in patients with cataract and pseudoexfoliation syndrome-own experience. *Klin Oczna* 2004; 106: 593-5.
15. Wrong diagnosis.com - Statistics by Country for Cataracts (2010). Dostupno na URL adresi: <http://www.wrongdiagnosis.com/c/cataracts/stats-country.htm#rates>.
16. Slaviková A, Novák J, Krejzková T. European cataract outcome study - evaluation of 3 years in European study. *Cesk Slov Oftalmol* 2009; 65: 49-52.

S U M M A R Y

RELATIONSHIP BETWEEN PHACOEMULSIFICATION AND EXTRACAPSULAR CATARACT EXTRACTION AT UNIVERSITY DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY, SPLIT UNIVERSITY HOSPITAL CENTER, DURING THE 1997-2009 PERIOD

K. BUĆAN, A. MEDIĆ, LJ. ZNAOR, R. STANIĆ, D. GALETOVIĆ, M. IVANIŠEVIĆ, K. KARAMAN, V. ROGOŠIĆ and D. KARLICA

University Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center, Split, Croatia

The aim of the study was to show the relationship between phacoemulsification and extracapsular cataract extraction at University Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center (assessing the length of postoperative hospital stay and postoperative visual acuity), during the 1997-2009 period. We also wanted to explore the tendency of using different types of intraocular lenses. The study was designed as a retrospective analysis of operative records. Data were collected on all patients operated for cataract at our Department during the study period. We compared the mean duration of postoperative hospital stay and mean postoperative visual acuity between 1997/1998 (more than 90% were treated with ECCE technique) and 2007/2008 (more than 90% were treated with PHACO technique). Information was also collected on the type of lenses implanted. The rate of cataract extraction by phacoemulsification was less than 10% in 1997/1998, then progressively rising to reach 99.2% in 2009. The mean hospital stay was 5.73 (range 2-19) days in 1997/1998 as compared with 1.99 (range 0.02-1) days in 2007/2008. The mean uncorrected postoperative visual acuity was 0.71 (range 0.01-1.0) in 2007/2008. In conclusion, the number of cataract patients operated on by the phacoemulsification technique progressively and significantly increased during the 1997-2009 period, confirming the method as the most acceptable and less traumatic technique that is applicable in most of cataract patients.

Key words: cataract, cataract extraction, phacoemulsification, intraocular lenses, Croatia

PROF. DR. SC. MILAN VIDOVIĆ

(16. srpnja 1924. – 27. listopada 2009.)



Naš dragi učitelj i svima predani prijatelj prof. dr. sc. Milan Vidović preminuo je 27. listopada 2009. godine. "U trenutku kad umire dobar čovjek načas bi trebao zastati svijet", a profesor Vidović je bio nadasve dobar čovjek i to je bila zaloga njegova velikog životnog opusa. Jer znano je da samo dobri ljudi mogu biti pravi liječnici i vrsni nastavnici.

Milan Vidović je rođen 16. srpnja 1924. godine u Zagrebu u službeničkoj obitelji. Osnovnu i srednju školu je završio u Zagrebu i Varaždinu, gdje je 1943. godine položio ispit zrelosti s odličnim uspjehom. Na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao se iste godine i promovirao je 1950. godine. Već tijekom studija radio je u Kirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu u svojstvu laboranta znanstveno-prosvjetne struke te je aktivno surađivao u organiziranju i radu Stanice za transfuziju krvi, koju je nakon diplomiranja vodio sve do 1952. godine. Liječnički pripravnički staž obavio je u Kirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu i 1951. godine je izabran za asistenta iste klinike. Specijalistički ispit iz opće kirurgije položio je 1955. godine.

Nakon dugogodišnjih eksperimentalnih istraživanja dr. Milan Vidović je 1964. godine obranio doktorsku disertaciju „Reinervacija dijafragme“, pa je promoviran u znanstveni stupanj doktora medicinskih znanosti, a 1972. godine je položio i specijalistički ispit iz neurokirurgije.

Od 1963. godine dr. M. Vidović je neprekidno radio u Neurokirurškom odjelu Kirurške klinike i potom u Klinici za neurokirurgiju, gdje mu je povjereno samostalno vođenje odjela, a predstojnikom je Klinike imenovan 1978. godine. Naslov primarijusa dodijeljen je Milanu Vidoviću 1972. godine.

Nakon provedenog habilitacijskog postupka Znanstveno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta dodijelilo je Milanu Vidoviću 1973. godine naziv naslovnog docenta za predmet kirurgija, 1976. godine izabran je za izvanrednog profesora, te godine 1978. za redovnog profesora za predmet kirurgija, uže područje neurokirurgija. Bio je redovni član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Milan Vidović je bio voditelj dvaju interdisciplinarnih istraživačkih projekata.

Napisao je više od 80 znanstvenih, stručnih i drugih publikacija. Istodobno je aktivno sudjelovao na mnogobrojnim znanstvenim i stručnim skupovima u zemlji i inozemstvu. Uveo je u medicinski kirurški rad tehniku uspješne reinervacije paraliziranog ošita, a u području flebologije ciljano liječenje antibioticima i nove operacijske postupke uklanjanja varikoziteta. Prvi je u nas razradio transventrikularni pristup procesima treće mozgovne klijetke, a zapaženi su i njegovi interdisciplinarni radovi iz biomehanike kralježnice.

Milan Vidović je sudjelovao u nastavnom radu sa studentima već od dolaska u Kiruršku kliniku, uz izrazitu sklonost prema nastavnom radu, te se razvio u vrsnoga pedagoga i predavača.

Aktivno je sudjelovao u radu brojnih liječničkih i drugih društvenih organizacija. Član je Hrvatskoga liječničkoga zbora i bio je dugogodišnji predsjednik Sekcije za neurokirurgiju i neurotraumatologiju Zbora. Bio je članom Uredništva časopisa „Neurologija“. Godinama je bio član upravnih tijela Plivačkog saveza Hrvatske te Komisije za zdravstvo Saveza sportova Hrvatske.

Za svoj društveni rad Milan Vidović je odlikovan Ordenom rada sa srebrnim vijencem, dobitnik je zlatne plakete Središnjeg instituta za tumora u Zagrebu, te brojnih priznanja.

Dugogodišnji požrtvovni rad profesora Milana Vidovića ostavio je duboke tragove u hrvatskoj kirurgiji i neurokirurgiji. Njegov znanstveni i stručni opus uvelike je pridonio razvitku zagrebačke neurokirurške škole, te mu je istodobno osigurao i istaknuto mjesto u medicinskim krugovima u nas, pa i izvan naše zemlje. No, mnogo veći je doprinos profesora Vidovića neurokirurgiji i medicini Hrvatske što se tijekom desetljeća posvetio naraštajima mladih liječnika. Desetine neurokirurga diljem naše zemlje i među njima mnogi vodeći stručnjaci od njega su polučili svoja temeljna znanja. Znanstvene se rasprave napišu, čitaju i citiraju, a potom slijede nova istraživanja i nove rasprave. Opsežno pak medicinsko znanje i golemo kliničko iskustvo omogućavali su profesoru Vidoviću da i u najzahtjevnijim stanjima iznađe svrsishodne postupke i pomogne bolesniku, te i podučiti suradnike. Na svoj poznato smiren i tih način nesebično je prenosio sva svoja znanja budućim stručnjacima različitih medicinskih područja, a navlastito kirurzima i neurokirurzima. Stoga dr. Milanu Vidoviću moramo biti nadasve zahvalni na znanstvenim spoznajama te na brojnim vrsnim liječnicima koje je ostavio hrvatskoj medicini na korist zdravstvene službe i bolesnoga čovjeka. Njegov stvaralački duh i životno djelo ostaju nam trajno kao zalog i obveza koju ćemo nastojati dostojno ispuniti, a u ime brojnih naraštaja studenata, liječnika, specijalizanata i specijalista te svih onih kojima je pomogao kao liječnik, nastavnik, suradnik i prijatelj neka je Milanu Vidoviću iskrena hvala i slava.

JOSIP PALADINO

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodne, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrtne, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim poredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omogućuje ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

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

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROM-u]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per* page).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper.

Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

Article in the journal (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pečina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

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

Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med Croatica • Vol. 64 No. 3 • pp 165-234 Zagreb, July 2010

Table of Contents

- Leading Article**
- 167 **Compression therapy for lymphedema: our experience**
T. Planinšek Ručigaj, V. Tlaker Žunter, J. Miljković
- Original Papers**
- 175 **Hypertension and age of the donor in living-related kidney transplantation**
M. Tabaković, E. Mešić, S. Trnačević, E. Hodžić, F. Tabaković, D. Tulumović
- Reviews**
- 183 **Diagnostic and therapeutic algorithm for the treatment of premenstrual dysphoric disorder**
S. Štrkalj Ivezić, M. Kušan Jukić, A. Tikvica, D. Pavičić Baldani
- 191 **Osteogenesis imperfecta and achievements in cell and gene therapy**
I. Marijanović, M. Radnić, I. Matić, I. Erceg-Ivkošić
- Clinical Observations**
- 201 **Lumbosacral spine herniation – computed tomography diagnostics**
M. Titlić, K. Kolić, K. Dolić, V. Boschi, Ž. Josipović-Jelić, M. Bradić-Hammoud
- 205 **Endoscopically assisted lipectomy**
T. Gverić, D. Huljev, B. Zdilar, T. Kolak, J. Barišić, S. Gverić Ahmetasović, D. Trajbar, M. Sever, N. Lojo
- 209 **Factors affecting blood loss in total knee arthroplasty patients**
J. Đurasek, I. Dovžak-Bajs, V. Šarić
- 215 **Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease**
M. Herman, J. Đelmiš, M. Ivanišević, T. Župić
- Case Report**
- 221 **Bilateral choroidal metastases of kidney carcinoma**
D. Galetović, K. Bućan, D. Karlica, M. Lešin, Lj. Znaor
- Short Review**
- 225 **Relationship between phacoemulsification and extracapsular cataract extraction at University Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center, during the 1997-2009 period**
K. Bućan, A. Medić, Lj. Znaor, R. Stanić, D. Galetović, M. Ivanišević, K. Karaman, V. Rogošić, D. Karlica
- 231 **Obituary Professor Milan Vidović**
J. Paladino
- 234 **Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 64 Br. 3 • Str. 165-234 Zagreb, srpanj 2010.

Sadržaj

- Uvodnik**
167 **Naša iskustva s kompresijskom terapijom limfedema**
T. Planinšek Ručigaj, V. Tlaker Žunter, J. Miljković
- Izvorni rad**
175 **Hipertenzija i dob darivatelja u živoj srodnoj transplantaciji bubrega**
M. Tabaković, E. Mešić, S. Trnačević, E. Hodžić, F. Tabaković, D. Tulumović
- Pregledi**
183 **Dijagnostičke i terapijske smjernice za liječenje predmenstruacijskog disforičnog poremećaja**
S. Štrkalj Ivezic, M. Kušan Jukić, A. Tikvica, D. Pavičić Baldani
- 191 **Osteogenesis imperfecta i dostignuća u staničnoj i genskoj terapiji**
I. Marijanović, M. Radnić, I. Matić, I. Erceg-Ivkošić
- Klinička zapažanja**
201 **Hernije lumbosakralne kralježnice – analiza temeljem CT dijagnostike**
M. Titlić, K. Kolić, K. Dolić, V. Boschi, Ž. Josipović-Jelić, M. Bradić-Hammoud
- 205 **Endoskopski asistirana sukcijska lipoma**
T. Gverić, D. Huljev, B. Zdilar, T. Kolak, J. Barišić, S. Gverić-Ahmetasović, D. Trajbar, M. Sever, N. Lojo
- 209 **Čimbenici koji utječu na gubitak krvi u bolesnika kod ugradnje totalne proteze koljena**
J. Đurasek, I. Dovžak-Bajs, V. Šarić
- 215 **Trudnoća i porođaj u bolesnica s hereditarnom senzomotornom polineuropatijom (Charcot-Marie-Tooth)**
M. Herman, J. Đelmiš, M. Ivanišević, T. Župić
- Prikaz bolesnika**
221 **Metastaze žilnice oba oka kod karcinoma bubrega**
D. Galetović, K. Bućan, D. Karlića, M. Lešin, Lj. Znaor
- Kratki osvrt**
225 **Odnos fakoemulzifikacijske i klasične ekstrakapsularne metode operacije sive mrežnice na Klinici za očne bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1997. do 2009. godine**
K. Bućan, A. Medić, Lj. Znaor, R. Stanić, D. Galetović, M. Ivanišević, K. Karaman, V. Rogošić, D. Karlića
- 231 **In memoriam prof. dr. sc. Milanu Vidoviću**
J. Paladino
- 233 **Upute autorima**