




Acta

Medica

Croatia



Vol. 64 2010.
Broj 1
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 64 (1)
1-70 (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

Urednik – 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

Predsjednik 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 five 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 designed
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 i tehnologije Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 64 Br. 1 • Str. 1-70 Zagreb, ožujak 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

NEFARMAKOLOŠKE METODE PREVENCIJE MOŽDANOG UDARA

MILJENKA PLANJAR-PRVAN

Klinika za neurologiju, Opća bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska

Moždani udar (MU) je veliki zdravstveni problem i vodeći je uzrok funkcionalnog oštećenja, a učinkovita primarna prevencija MU i dalje ostaje najlakši i najbolji te najekonomičniji pristup u smanjenju teških posljedica MU. Poznato je da prevencija obuhvaća farmakološke i nefarmakološke metode. Ipak, čini se da su nefarmakološke metode prevencije MU općenito zanemarene i stavljene u minorni položaj u odnosu na farmakološku prevenciju. Stoga je cilj ovoga pregleda bio prikazati najvažnije literaturne podatke o nefarmakološkim metodama prevencije MU i naglasiti njihovu učinkovitost s pomoću kvantitativnih parametara medicine temeljene na dokazima. Pri tome su glavni izvor podataka bile smjernice za prevenciju MU - američke, europske i hrvatske, te rezultati najnovijih istraživanja. Pregled literature je pokazao da osobe koje ne žive zdravim stilom života imaju relativni rizik za MU veći od 2,0. Potrebno je više naglasiti javnozdravstvenu vrijednost nefarmakološke prevencije MU, te činjenicu da bi ona morala biti konstanta bez obzira ima li netko ili nema farmakoterapiju kao preventivnu terapiju MU. Zdrav način života je temelj nefarmakološke prevencije MU, a čine ga zdrava prehrana, redovita tjelesna aktivnost, niski-normalni indeks tjelesne mase, apstinencija od pušenja, a u prevenciji vaskularne bolesti i umjereno pijenje alkohola. Svakako je potrebno prihvatiti umjerenost i zdrave navike kao životni stil, jer je danas dokazano da se tako može značajno reducirati rizik MU.

Ključne riječi: nefarmakološka prevencija, moždani udar, zdravi način života.

Adresa za dopisivanje: Miljenka Planjar-Prvan, dr.med.
Klinika za neurologiju
Opća bolnica „Sveti Duh“
Ul. Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: miljenka.planjar@gmail.com

UVOD I CILJ RADA

Moždani udar (MU) je veliki zdravstveni problem i vodeći uzrok funkcionalnog oštećenja, tj. invaliditeta, na što ukazuje podatak da 20% preživjelih zahtijeva institucionalno zbrinjavanje (1). Učinkovita primarna prevencija MU i dalje ostaje najlakši i najbolji te najekonomičniji pristup u smanjenju teških posljedica MU. Naglasak treba, dakle, stavljati na preventivne mjere kao najbolji mogući oblik utjecaja na incidenciju moždanog udara (2). Poznato je da prevencija obuhvaća farmakološke i nefarmakološke metode. Ipak, čini se da su nefarmakološke metode prevencije MU općenito zanemarene i stavljene u minorni položaj u odnosu na farmakološku prevenciju. Stoga nam je cilj bio prikazati najvažnije literaturne podatke o nefarmakološkim metodama prevencije MU i naglasiti njihovu učinkovitost s pomoću kvantitativnih parametara medicine temeljene na dokazima. Glavni izvor podataka bile su američke, europske i hrvatske smjernice za prevenciju MU (3-5), te rezultati najnovijih istraživanja. Pri citiranju preporuka korištena je nomenklatura prema američkom izvorniku (3).

Dobro je poznato i potkrijepljeno brojnim studijama da je zdrav način života povezan sa smanjenim rizikom za nastanak koronarne srčane bolesti, ali manje se zna o takvoj povezanosti kada je u pitanju MU. Ipak, danas postoje smjernice s preporukama čiji je cilj prevencija MU, a koje su utemeljene na brojnim recentnim populacijskim i kohortnim studijama, koje istražuju povezanost zdravih životnih navika i rizika za MU.

Zdrav način života je temelj nefarmakološke prevencije MU, a čine ga zdrava prehrana, redovita tjelesna aktivnost, niski-normalni indeks tjelesne mase, apstinencija od pušenja, a u prevenciji vaskularne bolesti i umjereno pijenje alkohola (3-5). Kako zdrav stil života utječe na relativni rizik MU ilustrira prospektivna kohortna studija objavljena 2006. g., u kojoj je praćeno gotovo 40 000 žena u dobi od 45 godina i starijih, a bodovali su se pojedini obrasci zdravog ponašanja (od 0 do 4 boda). Zdrava prehrana podrazumijevala je hranu niskog glikemijskog indeksa, bogatu vlaknima iz žitarica, folatima i omega-3 masnim kiselinama, s visokim omjerom nezasićenih prema zasićenim masnim kiselinama, te

niskim udjelom transmasnih kiselina. Redovita tjelesna aktivnost podrazumijevala je aerobnu aktivnost od 4 i više puta tjedno, a indeks tjelesne mase manji od 22 bio je najviše bodovan. Žene koje nisu nikada pušile kao i one koju su pile od 4 do 10,5 pića tjedno također su dobile najveći broj bodova. Rezultati studije su pokazali da su žene koje su živjele zdravim životnim stilom imale 71% manji rizik za ishemijski moždani udar u odnosu na one koje nisu živjele zdravim načinom života (6).

FIZIČKA AKTIVNOST

Dobrobit redovite tjelesne aktivnosti u prevenciji MU potkrijepljena je brojnim prospektivnim studijama od kojih su neke bile dizajnirane za oba spola, a neke samo za muškarce - *The Framingham Heart Study*, *Oslo Study*, *Honolulu Heart Program* (7-9), ili samo za žene: *Nurses Health Study*, *Copenhagen City Heart Study* (10,11). U daljnjem tekstu navedeni su rezultati nekih od najvažnijih studija:

Studija *Northen Manhattan Stroke* pokazala je da povećanje intenziteta i trajanja fizičke aktivnosti proizvodi dodatnu dobrobit u usporedbi s laganom do umjerenom aktivnošću (12).

Metaanaliza od 23 studije (iz 2003.) pokazala je smanjenje rizika za incidenciju totalnog, ishemijskog i hemoragijskog MU ili mortaliteta za 27% u ljudi koji su se intenzivno bavili fizičkom aktivnošću u odnosu na inaktivne (13).

Finska prospektivna studija pratila je incidenciju totalnog i različitih tipova MU tijekom 19 godina u 48.000 Finaca u dobi od 25 do 64 godina. Ocjenjivao se relativni rizik za incidenciju MU prema intenzitetu i načinu na koji se provodila fizička aktivnost: u slobodno vrijeme, u vrijeme odlaska do posla i natrag, te za vrijeme profesionalne aktivnosti. Rezultati su pokazali da su ispitanici koji su najintenzivnije vježbali, i to u slobodno vrijeme, imali smanjenje rizika za sve tipove MU. Ispitanici koji su išli na posao i s posla biciklom ili pješice imali su smanjenje rizika za ishemijski MU, a oni koji su istodobno provodili više vrsta fizičke aktivnosti bili su dodatno zaštićeni od MU. Profesionalna aktivnost imala je minimalni utjecaj na MU (14).

Prospektivna populacijska studija iz 2006. godine ističe kako treba poticati povećanja fizičke aktivnosti, kako na radnom mjestu, tako i u slobodno vrijeme. Kategorizirano je preko 22 000 muškaraca i žena u dobi od 40 do 79 godina prema stupnju provođenja fizičke aktivnosti na poslu i u slobodno vrijeme. Nakon usklađivanja svih parametara (dob, spol, arterijski tlak, dijabetes, indeks tjelesne mase itd.), fizički aktivni su imali 30% redukciju rizika za nastanak MU u odnosu na neaktivne (15).

Recentna studija iz ožujka 2009. koja je tijekom 35 godina pratila mortalitet pedesetogodišnjih muškaraca u odnosu na količinu fizičke aktivnosti u njihovo slobodno vrijeme pokazala je da povećana fizička aktivnost u srednjoj dobi u konačnici reducira mortalitet na razinu onih ispitanika koji su se stalno bavili intenzivnom fizičkom aktivnošću i imala je jednaki učinak kao prestanak pušenja (16).

Zaštitni mehanizmi tjelovježbe ogledaju se u redukciji rizičnih čimbenika za nastanak kardiovaskularnih bolesti - krvnog tlaka, dijabetesa, povišene tjelesne težine. Daljnja dobrobit tjelesne aktivnosti rezultat je redukcije fibrinogena i aktivnosti trombocita plazme, povećanja aktivnosti tkivnog plazminogenog aktivatora u plazmi te povećanja koncentracije HDL kolesterola.

U američkim preporukama (AHA/ASA) prihvaćaju se smjernice za fizičku aktivnost Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Center for Disease Control and Prevention-CDC*) i Nacionalnog instituta za zdravlje (*National Institute of Health - NIH*). To znači da se preporuča povećanje fizičke aktivnosti u cilju smanjenja rizika MU (klasa preporuke I, razina dokaza B), odnosno prema navedenim preporukama potrebno je redovito i svakodnevno provoditi aerobnu tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta u trajanju od 30 minuta ili više (klasa preporuke IIa, razina dokaza B) (3).

PREHRAMBENE NAVIKE

Ne postoje randomizirane kontrolirane studije koje bi bile usmjerene na rizik MU u odnosu na specifičnu dijetu, ali iz svih novijih publikacija može se zaključiti da povećanje uzimanja voća i povrća korelira s redukcijom rizika za MU i to po "o dozi ovisnom" modelu. Tako je smanjenje rizika za nastanak MU iznosilo 31% za one osobe koje su uzimale najveću količinu voća i povrća u odnosu na one koji su jeli najmanji broj obroka voća i povrća. Čak je objavljeno da je svaki dodatni obrok voća i povrća na dan reducirao rizik za nastanak MU za 6% (17,18).

Dobro je poznat štetni utjecaj natrija, koji povećava rizik MU kao i korisno djelovanje kalija, koji smanjuje rizik MU (19,20). Ovdje svakako treba navesti postojanje mnogih metodoloških ograničenja u procjeni unosa elektrolita u hrani, što može umanjiti točnost rezultata brojnih studija, koje su se bavile utjecajem Na i K na rizik MU. Potencijalni učinak Na i K na MU ogleda se velikim dijelom utjecajem na arterijski krvni tlak. Danas je dokazano da je odnos između uzimanja Na i visine krvnog tlaka u direktnoj korelaciji. Studije čak i starijeg datuma ukazuju da smanjen unos soli dovodi do pada krvnog tlaka, te se umjerena hipertenzija može regulirati samo re-

strikcijom soli u hrani (21). Također je potvrđeno da povećani unos K smanjuje krvni tlak i umanjuje presorno djelovanje Na. Neki empirijski dokazi utemeljeni na animalnim studijama ukazuju na postojanje još nekih mehanizama, neovisnih o krvnom tlaku, kojima Na i K djeluju na rizik MU (22).

DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) je dijeta koja obiluje voćem i povrćem, mliječnim proizvodima s niskim udjelom masnoća, a siromašna je masnoćama, osobito zasićenim (23). Vlakna, kalcij, kalij i magnezij, kojih u toj prehrani ima u izobilju, djeluju na sniženje visokog krvnog tlaka, a dio korisnog djelovanja dijete DASH treba pripisati fitospojivima što ih proizvode biljke za vlastitu obranu od virusa, bakterija i gljivica, a koji štite ljudski organizam od niza zdravstvenih problema. Fitospojevi se mogu unijeti u organizam samo prehranom bogatom biljnom hranom, budući da se za sada ne mogu sintetizirati (24).

Poželjno je poticati prehranu koja snižava razinu kolesterola, a bogata je biljnim sterolima, pektin-skim vlaknima i sojinim proteinima, dok je siromašna zasićenim masnim kiselinama (25).

Prema preporukama, trebalo bi reducirati unos Na i povećati unos K u cilju snižavanja krvnog tlaka (klasa preporuke I, razina dokaza A), što posljedično smanjuje rizik nastanka MU. Preporučena doza Na iznosi 2,3 g (100 mmol) ili manje na dan, a preporučena doza K iznosi 4,7 g (120 mmol) ili više na dan. Preporuča se provoditi dijetu DASH, koja također snižava krvni tlak (klasa preporuke I, razina dokaza A). Smatra se da dijeta bogata voćem i povrćem smanjuje i rizik MU (klasa preporuke IIb, razina dokaza C).

PIJENJE ALKOHOLNIH PIĆA

Dobro je poznato da je prekomjerno pijenje alkoholnih pića predstavlja rizični faktor za sve vrste MU. J-krivulja najbolje prikazuje odnos između pijenja alkohola i rizika za totalni i ishemijski MU iz koje se uočava zaštitno djelovanje za pijenje malih količina te povećani rizik za prekomjerno pijenje, dok je odnos pijenja alkohola i hemoragijskog MU linearan. Prema meta analizi 35 studija promatralo se relativni rizik MU prema količini popijenog alkohola. Naime, brojne studije prikazivale su količinu konzumiranog alkohola u različitim jedinicama, npr. mililitrima, uncama ili brojem pića na dan, tjedan ili mjesec. Kao primjer navodi se da u SAD jedno piće znači 12 g alkohola, u Australiji i zapadnoj Europi 10 g, a u Japanu čak 21,2 g. Stoga se konvertiralo različite jedinice alkohola u grame na dan, u kojima se ovdje navode količine konzumiranog alkohola. Kategorizirane su sljedeće skupine prema količini kon-

zumiranog alkohola: skupina koja apstinira, skupina koja pije "malo" (<12 g/dan); 2 skupine koje piju "umjereno" (12-23 g/dan odnosno 24-60 g/dan), i skupina koja pije "prekomjerno" (>60 g/dan), što je prikazano u tablici 1. Uočava se da je skupina u kojoj se pilo >60g/dan alkohola imala porast rizika za ishemijski MU 69%, a za hemoragijski MU 118%, dok je skupina u kojoj se konzumiralo 12-23 g/dan alkohola dnevno smanjila rizik za ishemijski MU 28% (26).

Tablica 1

Prikaz rizika za MU prema prosječnoj dnevnoj količini popijenih alkoholnih pića (26)

Skupine prema količini konzumiranog alkohola	Moždani udar
Apstiniraju	RR 1,0
Piju "malo" (<12 g/dan)	ukupno: RR 0,83; RRR 17% ishemija: RR 0,80; RRR 20% hemoragija: RR 0,79; RRR 21%
Piju "umjereno" (12 - 23 g/dan)	Ukupno: RR 0,91; RRR 9% ishemija: RR 0,72; RRR 28% hemoragija: RR 0,98; RRR 2%
(24 - 60 g/dan)	Ukupno: RR 1,10 RRI 10% ishemija: RR 0,96; RRR 4% hemoragija: RR 1,19; RRI 19%
Piju "prekomjerno" (> 60 g/dan)	ukupno: RR 1,64; RRI 64% ishemija: RR 1,69; RRI 69% hemoragija: RR 2,18; RRI 118%

Kratice: RR: Relative Risk - relativni rizik, RRR: Relative Risk Reduction - smanjenje relativnog rizika, RRI: Relative Risk Increase - povećanje relativnog rizika

Metaanaliza 13 studija pokazala je da je crno vino najbolje od svih drugih alkoholnih pića u smanjenju rizika MU (27).

Mala do umjerena količina alkohola povećava HDL kolesterol, smanjuje agregaciju trombocita i koncentraciju fibrinogena u plazmi, dok konzumacija velikih količina može izazvati hipertenziju, hiperkoagulaciju, te dovodi do smanjenja cerebralnog protoka i teških komplikacija u obliku fibrilacije atrijske.

Logična je preporuka prestanak pijenja za ovisnike i one koji konzumiraju veliku količinu alkohola, a preporuka za osobe koje konzumiraju alkoholna pića je popiti ≤2 pića/dan za muškarce te ≤1 piće/dan za žene koje nisu trudne (klasa preporuke IIb, razina dokaza B). U navedenim preporukama jedno piće definirano je sa 12 g alkohola (3).

PUŠENJE CIGARETA

Već ranije spomenute Framingamska i Honolulu studije utvrdile su pušenje cigareta kao vrlo snažni rizični čimbenik za MU (7, 8). Zaključilo se da postoji definitivna veza između pušenja i ishemijskog i hemoragijskog MU, i to osobito u mlađoj životnoj dobi (28). Metaanaliza 32 studije pokazala je da je rizik za ishemijski MU gotovo dvostruko veći u pušača (RR 1,9), a za subarahnoidnu hemoragiju gotovo trostruko veći (RR 2,9) u odnosu na nepušače (29). Pušenje cigareta može jako potencirati učinke drugih rizičnih čimbenika; osobito poznat i ilustrativan primjer je kombinacija hormonskih kontraceptiva i pušenja gdje je RR 7,2 za MU, dok žene koje uzimaju oralnu kontraceptivnu terapiju, a nisu pušačice, imaju RR 2,1, dok pušačice koje ne uzimaju oralnu kontraceptivnu terapiju imaju RR 1,3 (30). Taj sinergizam oralnih kontraceptiva i pušenja prikazan je u tablici 2.

Tablica 2.

Sinergizam relativnog rizika za moždani udar u žena koje uzimaju oralnu kontracepciju i puše cigarete (30)

Pušenje	RR 1,3
Oralni kontraceptivi	RR 2,1
Pušenje + oralni kontraceptivi	RR 7,2

Objavljene su studije prema kojima je pasivno pušenje bitan visoki rizični faktor za MU, koji gotovo doseže rizik aktivnih pušača (31). Oba tipa pušenja, aktivno i pasivno, povećavaju rizik MU i to akutnim i kroničnim učincima, koji dovode do razvoja ateroskleroze (32). Akutni učinci dovode do povećanja srčane frekvencije, srednjeg krvnog tlaka, kardijalnog indeksa (minutni volumen/tjelesna površina u m²) i smanjenja distenzibiliteta arterija. Pušenje samo jedne cigarete može dovesti do porasta rigiditeta arterijskog zida što ga može oštetiti i uzrokovati rupturu plaka (33). Neki autori su ispitivali učinak pušenja jedne cigarete na cerebralnu hemodinamiku, te su ustanovili da dolazi do porasta srednje brzine protoka uz povećanje srčane frekvencije i srednjeg krvnog tlaka što, razumije se, vodi u poremećaj cerebrovaskularne regulacije (34). Iz navedenoga proizlazi da su kratkotrajni, tj. akutni učinci pušenja jači i važniji rizični čimbenik u nastanku MU nego kronični. Procjenjuje se da povećani rizik arterijske tromboze i embolije u pušača utrostručuje rizik kriptogenog MU kod kojeg je teško dokazati kardijalni uzrok embolusa ili aterosklerotske promjene na krvnim žilama (35).

Preporuke su apstinencija od pušenja i prestanak

pušenja za pušače (klasa preporuke I, razina dokaza B). Treba izbjegavati i pasivno pušenje (klasa preporuke IIa, razina dokaza C). Iako bi bilo najbolje nikada ne pušiti, rizik se dosta brzo reducira prestankom pušenja, mada nikada ne dosegne razinu onih osoba koje nikada nisu bili pušači (36).

Učinak zbroja svih navedenih čimbenika zdravog života na rizik MU pokazuje novija prospektivna populacijska studija koja je pratila 20.040 muškaraca i žena u dobi od 40-79 godina tijekom 11 godina, što je prikazano u tablici 3. Sudionici su dobivali po 1 bod za svaki obrazac zdravog ponašanja; nepušenje, fizička aktivnost, umjereno pijenje alkohola i koncentracija vitamina C u plazmi od 50 µmol/L kao indikator uzimanja barem pet obroka voća i povrća na dan; dakle, ukupni je zbroj bodova bio od 0 do 4. Rizik za MU raste linearno sa svakim oduzetim poenom u ljestvici bodovanja zdravog ponašanja. Prema prilagođenom uzorku (prema dobi, spolu, indeksu tjelesne mase itd.) ispitanici koji su imali 0 bodova za zdravo ponašanje, imali su 2,3 puta veći rizik za MU u odnosu na one koji su se zdravo ponašali, tj. bili bodovani sa 4. Navedena studija dopušta predviđanje da ljudi koji žive zdravim stilom života mogu očekivati više nego dvostruko manju incidenciju MU (37).

Tablica 3.

Odnos broja pokazatelja zdravog načina života (nepušenje, fizička aktivnost, umjerena konzumacija alkoholnih pića, dnevna konzumacija 5 obroka voća i povrća) i rizika za moždani udar (37)

Broj pokazatelja zdravog načina života	Relativni rizik
4	1,0
3	1,15
2	1,58
1	2,18
0	2,31

ZAKLJUČAK

Danas nema sumnje da je farmakološko tretiranje rizičnih čimbenika kao što su npr. hipertenzija ili fibrilacija atrija učinkovita prevencija MU, što potvrđuju brojne randomizirane studije. Međutim, ako preveniramo MU samo u užoj populaciji koja ima jasne rizične faktore, možemo slobodno ustvrditi da na polju prevencije MU nismo mnogo učinili, budući da se velika proporcija MU pojavljuje u ljudi koji nemaju jasno definirane rizike. Nefarmakološka prevencija MU trebala bi se provoditi edukacijom širokih masa, čiji bi cilj bio postići zdrave životne navike cijele populacije.

Potrebno je naglasiti vrijednost nefarmakološke prevencije MU, koja bi morala biti konstanta bez obzira ima li netko ili nema farmakoterapiju kao preventivnu terapiju MU. Imperativno je izvijestiti bolesnike o važnosti, vrijednosti i prednostima nefarmakološke prevencije MU, tim više što ona ostaje jedinom alternativom u slučaju pojave nusučinaka ili bilo kakve nepodnošljivosti farmakoterapijske prevencije. Iz brojnih studija proizlazi da čak i male promjene stila života mogu značajno utjecati na redukciju rizika MU. Svakako je potrebno prihvatiti umjerenost i zdrave navike kao životni stil, jer je danas dokazano da se tako može značajno smanjiti rizik MU.

Na kraju, noviji literaturni podatci dobiveni metodom medicine temeljene na dokazima nedvojbeno pokazuju da su nefarmakološke metode prevencije moždanog udara komplementarne s farmakoterapijom te da su potrebne šire društvene aktivnosti da bi se ta saznanja prikazala široj društvenoj javnosti.

L I T E R A T U R A

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004; Update. Dallas, Tex: American Heart Association, 2003.
2. Demarin V, Trkanjec Z, Vuković V. Suvremena organizacija prevencije moždanog udara. *Medicus* 2001; 10: br. 1.
3. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ i sur. Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.
4. Ringleb PA, Boussier MG, Ford G i sur. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
5. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Trkanjec Z. Recommendations for Stroke Management. 2006 Update Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association. *Acta Clin Croat* 2006; 45: 219-85.
6. Kurth T, Moore SC, Gaziano JM i sur. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1403-9.
7. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study [published correction appears in *Am J Epidemiol* 1995; 141:178]. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 608-20.
8. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993; 24: 1484-9.
9. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 881-893.
10. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1993; 24: 1468-72.
11. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 860-9.
12. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B i sur. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998; 29: 380 -7.
13. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-81.
14. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Silventoinen K, Barengo NC, Tuomilehto J. Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke* 2005; 36: 1994-9.
15. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ i sur. Combined work and leisure physical activity and risk of stroke in men and women in the European prospective investigation into Cancer-Norfolk Prospective Population Study. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 122-9.
16. Byberg L, Melhus H, Gedeberg R i sur. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *Br J Sports Med* 2009; 43: 482.
17. Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjonneland A, Husted SE, Sorensen HT. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 57-64.
18. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE i sur. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 1233-9.
19. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke* 2004; 35: 1543-7.
20. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987; 316: 235-40.
21. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989; 2: 1244-7.
22. Tobian L, Lange JM, Ulm KM, Wold LJ, Iwai J. Potassium prevents death from strokes in hypertensive rats without lowering blood pressure. *J Hypertens (suppl)* 1984; 2: 363-6.
23. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM i sur; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.

24. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA; Oxford Fruit and Vegetable Study Group. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1969-74.
25. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A i sur. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003; 23; 290: 502-10.
26. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-88.
27. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, DeGaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-44.
28. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T i sur. Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003; 34: 1375-81.
29. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-94.
30. World Health Organization. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 505-10.
31. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health* 1999; 89: 572-5.
32. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL i sur. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119-24.
33. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Renevan RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-6.
34. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Bernardi G. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 746-9.
35. Karttunen V, Alftan G, Hiltunen L i sur. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2002; 9: 625-32.
36. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62 (suppl 2): 1-9.
37. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Combined effect of health behaviours and risk of first ever stroke in 20 040 men and women over 11 years' follow-up in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (EPIC Norfolk): prospective population study. *BMJ* 2009; 338: 349

S U M M A R Y

NON-PHARMACOLOGICAL METHODS OF STROKE PREVENTION

M. PLANJAR-PRVAN

University Department of Neurology, Sveti Duh General Hospital, Zagreb, Croatia

Stroke is a major health problem and the leading cause of functional disability, so that effective primary prevention remains the best, easiest and most cost-effective approach to reduce serious consequences of stroke. It is well known that prevention includes pharmacological and non-pharmacological methods. However, it seems that non-pharmacological methods of stroke prevention are generally neglected and placed in an inferior position in relation to pharmacological prevention. Therefore, the objective of this review is to present the most relevant literature data on non-pharmacological methods of stroke prevention and highlight their effectiveness with the use of quantitative parameters of evidence-based medicine. The main sources of data were the American, European and Croatian guidelines for stroke prevention, along with recent research results. Literature data have shown the relative risk of stroke to be greater than 2.0 in the group with unhealthy lifestyle; in fact, healthy lifestyle predicts more than twofold difference in the incidence of stroke. It is important to emphasize the public health value of non-pharmacological stroke prevention and to underline that it should be constant, irrespective of taking pharmacotherapy for stroke prevention or not. Healthy lifestyle is fundamental for non-pharmacological stroke prevention and includes healthy diet, regular physical activity, low-normal body mass index, smoking abstinence, and moderate drinking of alcohol. It is essential to inform patients on the importance, value and benefits of non-pharmacological stroke prevention, in particular when it remains the only therapeutic option in case of adverse side effects of pharmacotherapy prevention. Numerous studies demonstrated that even small lifestyle modifications could significantly reduce the risk of stroke. Therefore, it is necessary that physicians promote moderate and healthy lifestyle and habits in primary and secondary stroke prevention because there is clear evidence that it can significantly reduce the risk of stroke.

Key words: non-pharmacological prevention, stroke, healthy lifestyle

POVEZANOST SOCIJALNOEKONOMSKOG STANJA OBITELJI I KVALITETA ŽIVOTA DJECE NAKON OPERACIJE UROĐENE ANOMALIJE SRCA

ELNUR TAHIROVIĆ, HIDAJETA BEGIĆ¹, ALIJA SUTOVIĆ² i HUSREF TAHIROVIĆ¹

Centar za srce Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, ¹Klinika za dječje bolesti i

²Klinika za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Istraživanje je poduzeto s ciljem da se utvrdi kvaliteta života povezana sa zdravljem u djece nakon operacije urođenih anomalija srca (DNOUAS) u odnosu na socijalnoekonomsko stanje (SES) njihovih obitelji. U ispitivanje je bilo uključeno 114 djece u dobi od 1,6 do 18 godina ($\chi=10,2\pm 4,2$ godina), 46,5% muškog i 53,5% ženskog spola koja se nakon kardiokirurškog tretmana urođene anomalije srca (UAS) kontroliraju na Klinici za dječje bolesti u Tuzli. Kontrolnu skupinu činilo je 127 zdravih ispitanika u dobi od 1,5 do 18 godina ($\chi=11,2\pm 4,2$ godina), 63 (49,6%) muškog i 64 (50,4%) ženskog spola. Presječnim istraživanjem pomoću upitnika „PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale“ ispitana je kvaliteta života povezana sa zdravljem djece nakon kardiokirurškog tretmana UAS. Upitnik je sastavljen iz dijela koji ispunjava roditelj-skrbnik i dijela koji ispunjava sam ispitanik. Procjena SES obitelji učinjena je pomoću Hollingsheadovog dvofaktorskog indeksa. Prema ocjeni DNOUAS kvaliteta života povezana sa zdravljem nije se razlikovala u odnosu na SES obitelji, dok je prema ocjeni roditelja bila statistički slabija gledano s aspekta fizičkog zdravlja i aktivnosti u ispitanika s niskim u odnosu na ispitanike sa srednjim SES i u pogledu školskih aktivnosti u ispitanika s niskim u odnosu na djecu iz obitelji s visokim SES. Prema ocjeni roditelja statistički značajno slabija kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je u DNOUAS s niskim SES u pogledu fizičkog zdravlja i aktivnosti, psihosocijalnog i emocionalnog zdravlja, te društvenih aktivnosti u odnosu na kontrolne ispitanike s niskim SES. Školske aktivnosti u DNOUAS sa srednjim i visokim SES bile su statistički slabije u odnosu na kontrolne ispitanike koji su imali srednji, odnosno visoki SES. Dobiveni rezultati ukazuju da je nizak stupanj SES obitelji direktno ili indirektno u vezi s kvalitetom života povezanom sa zdravljem DNOUAS. Za rješenje navedenog problema neophodna je pomoć šire društvene zajednice obiteljima s niskim SES koje imaju dijete s kroničnom bolešću.

Ključne riječi: socijalnoekonomsko stanje, kvaliteta života povezana sa zdravljem, urođene anomalije srca

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Husref Tahirović, dr. med.
Klinika za dječje bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
E-pošta: nusref.tahirovic@untz.ba

UVOD

Broj novorođenčadi s urođenim anomalijama srca (UAS), koja su proživjela djetinjstvo i adolescenciju u dobi u posljednjih dvadeset godina značajno je povećan zahvaljujući epohalnim dostignućima u neinvazivnoj dijagnostici, invazivnom i kardiokirurškom liječenju. Rano otkrivanje bolesti omogućilo je da većina djece s UAS budu pravodobno operirana u neonatalnom ili dojenačkom razdoblju, što je doprinijelo ne samo smanjenju smrtnosti tih pacijenata, nego je i značajno utjecalo na poboljšanje kvalitete njihova života. Međutim, neka djeca nakon operacije UAS (DNOUAS) susreću se u daljnjem životu s određenim poteškoćama, tj. s određenim specifičnim fizičkim, psihosocijalnim, edukacijskim, kognitivnim ili drugim problemima. Ti su problemi

u prvom redu uvjetovani prirodom i težinom UAS, tj. prisustvom hipoksije, cijanoze s policitemijom, mikroците, povećane viskoznosti krvi, metaboličke acidoze, hemodinamske nestabilnosti prije operacije, potom poremećajima uvjetovanima samom operacijom, te drugim faktorima koji mogu dovesti do oštećenja mozga (1).

Mussatto i sur. (2), Miatton i sur. (3), Landolt i sur. (4), Brosig i sur. (5) i Uzark i sur. (6) u svojim su istraživanjima našli da je kvaliteta života povezana sa zdravljem pacijenata s UAS poslije kirurške korekcije anomalije u pojedinim njegovim segmentima nešto slabija u odnosu na zdrave ispitanike. Carin (7) u svom radu navodi da je školski uspjeh kroničnih bolesnika s prirođenom srčanom greškom znatno lošiji u odnosu na skupinu zdravih,

tj. najveći broj ispitanika postigao dobar i dovoljan uspjeh (70%) za razliku od skupine zdravih gdje je odličan uspjeh postiglo 48%, a vrlo dobar 27% ispitanika. Međutim, druga istraživanja (8-11) utvrdila su da pacijenti s UAS poslije kirurške korekcije anomalije imaju normalnu kvalitetu života u pogledu zdravlja u odnosu na svoje vršnjake, te da većina te djece nema ograničenja u dnevnom životu.

Objašnjenje za te različite rezultate istraživanja moguće je naći u različitim skupinama ispitanika gledano s aspekta tipa UAS, dob ispitanika, nepostojanje standardiziranih instrumenata i uporabi različitih instrumenata za procjenu kvalitete života, socijalnoekonomskog stanja (SES) njegove obitelji i šire društvene zajednice.

Dokazi o povezanosti kvalitete života povezane sa zdravljem DNOUAS i SES njihovih obitelji prema dosadašnjim istraživanjima su različiti. Naime, prema istraživanjima Landolta i sur. (4) i Mussatto i sur. (2) ne postoji povezanost između kvalitete života povezane sa zdravljem DNOUAS i SES njihovih obitelji. Suprotno ovim istraživanjima Uzark i sur. (6) u svojoj studiji prema ocjeni i djece i roditelja našli su da je kvaliteta života povezana sa zdravljem bila bolja u DNOUAS čije su obitelji imale veći SES, dok su Goldbeck i sur. (12) prema ocjeni i djece i roditelja u svom istraživanju našli slabiju kvalitetu života povezanu sa zdravljem u djece s UAS čije su obitelji imale nepovoljne socijalnoekonomske uvjete.

Cilj istraživanja bio je da se prema ocjeni roditelja i samih pacijenata utvrdi kvaliteta života povezana sa zdravljem DNOUAS u odnosu SES njihovih obitelji.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

U ispitivanje je bilo uključeno 114 djece u dobi od 1,6 do 18 godina ($\bar{x}=10,2\pm 4,2$ godina), 53 (46,5%) muškog i 61 (53,5%) ženskog spola, koja se nakon kardiokirurškog tretmana UAS kontroliraju na Klinici za dječje bolesti u Tuzli i jedan od njihovih roditelja ili skrbnika. Od 114 djece s UAS 62 (54,4%) je imalo anomaliju s lijevo-desnim šantom, 21 (18,4%) opstruktivni tip anomalije i 31 (27,2%) kompleksnu anomaliju. U studiju su bili uključeni samo pacijenti od čije je operacije prošlo najmanje godinu dana, a nisu bili uključeni oni koji osim UAS imaju još neku kroničnu bolest, smetnje u razvoju ili neku drugu smetnju koja bi se mogla odraziti na njihovu kvalitetu života.

Kontrolnu skupinu činilo je 127 zdravih ispitanika u dobi od 1,5 do 18 godina ($\bar{x}=11,2\pm 4,2$ godina), 63 (49,6%) muškog i 64 (50,4%) ženskog spola. Ispitanici kontrolne skupine bili su izabrani metodom slučajnog izbora, a morali su zadovoljavati sljedeće kriterije: da ne boluju od srčanih i drugih kroničnih bolesti, da su stanovnici Tuzlanskog kantona s ravnomjernom zastupljenošću mjesta stanovanja (selograd) i da su istog uzrasta i spola kao DNOUAS.

Metode

Presječnim istraživanjem pomoću upitnika „PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale“ (primjer dijela navedenog upitnika prikazan je u prilogu) (13), čija je uporaba za ovo istraživanje odobrena od ovlaštene institucije „Mapi Research Trust“ - Lyon, Francuska, ispitali samo kvalitetu života djece povezanu sa zdravljem nakon kardiokirurškog tretmana UAS. Navedeni su upitnici prilagođeni za sljedeće dobne skupine: od 2 do 4 godine, od 5 do 7 godina, od 8 do 12 godina i od 13 do 18 godina. Upitnici su sastavljeni iz dijela koji ispunjava roditelj-skrbnik i dijela koji ispunjava sam ispitanik, sadrže ukupno 23 pitanja koja obuhvaćaju pitanja o fizičkom zdravlju i aktivnostima (8 pitanja), emocionalnom zdravlju (5 pitanja), društvenim aktivnostima (5 pitanja) i školskim aktivnostima (5 pitanja). Psihosocijalno zdravlje ispitanika izračunava se kao zbroj svih odgovora na pitanja iz emocionalnog zdravlja, socijalnih i školskih aktivnosti podijeljeno s ukupnim brojem odgovora iz tih područja.

Upitnici koji su popunjavani prema izjavi djeteta namijenjeni su za dob od 5 do 7, od 8 do 12 i od 13 do 18 godina, a upitnici koje su popunjavani prema izjavi roditelja - staratelja, tzv. „proxy-testovi“ namijenjeni su za dobne skupine od 2 do 4, od 5 do 7, od 8 do 12 i od 13 do 18 godina.

Za preobrazbu odgovora u numeričke vrijednosti rabljena je petostupanjska Likertova ljestvica (14) po kojoj se odgovori linearno transformiraju u numeričke vrijednosti od 0 do 4, gdje 0 znači da nema problema, 1 rijetko prisutni problemi, 2 ponekad, 3 često i 4 gotovo uvijek. Odgovori su obrnuto bodovani i linearno transformirani prema ljestvici od 0 do 100 (0 = 100; 1 = 75; 2 = 50; 3 = 25; 4 = 0), tako da je veći zbroj bodova ukazivao na bolju kvalitetu života. Prosječno vrijeme potrebno za ispunjavanje obih upitnika bilo je deset do petnaest minuta.

Stupanj unutrašnje konzistencije pouzdanosti za upitnik PedsQL određivan je Cronbachovim koeficijentom alfa (15). Stupanj pouzdanosti $\geq 0,70$ preporučan je kada se uspoređuju ispitivane skupine (16). U našem je istraživanju stupanj pouzdanosti iznosio od 0,73 do 0,84.

Za procjenu SES obitelji rabilo se dvofaktorski indeks socijalnog stanja obitelji (prema engleskom: *Hollingshead Two Factor Index of Social Position*), koji procjenjuje socijalni indeks na osnovi obrazovanja i zanimanja (17). U odnosu na visinu dobivenog indeksa obitelji se svrstavaju u socijalne kategorije (niska, srednja i visoka) (18).

Prije ispunjavanja upitnika roditelji i djeca bili su informirani čemu služe traženi podaci, a roditelji su svojim potpisom dali suglasnost o sudjelovanju u istraživanju.

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi opći su rezultati predstavljeni apsolutnim i relativnim brojevima, a rezultati upitnika izraženi bodovima kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija. Za testiranje statističke značajnosti razlika između ispitanika i kontrola rabljen

je t - test, a za višestruko testiranje ANOVA s Bonferronijevim testom. Statističke hipoteze testirane su na razini značajnosti od $\alpha = 0,05$, tj. razlika među uzorcima smatrala se značajnom, ako je $P < 0,05$. Podaci su analizirani pomoću statističkog programa *Biomedical Arcus QuickStat* (19).

REZULTATI

Srednja vrijednost zbroja bodova prema ocjeni djece bila je najniža, mada statistički neznačajna u skupini djece s niskim SES u segmentima fizičkog zdravlja i aktivnosti, psihosocijalnog zdravlja, emocionalnog zdravlja i društvenih aktivnosti. Srednja vrijednost zbroja bodova prema ocjeni roditelja kvaliteta života povezana sa zdravljem DNOUAS bila je također najniža u djece s niskim SES u svim segmentima kvalitete života, a statistički značajna razlika registrirana je u segmentu fizičkog zdravlja i aktivnosti i školskih aktivnosti (tablica 1).

Tablica 1

Kvaliteta života povezana sa zdravljem djece nakon operacije urođene anomalije srca u odnosu na socijalnoekonomsko stanje obitelji

Ljestvica	Broj pitanja	Kvaliteta života DNOUAS u odnosu na SES obitelji (n = 114)					
		Nisko (n = 23)		Srednje (n = 76)		Visoko (n = 15)	
		n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$
Izveštaj djeteta							
Ukupni broj pitanja	23						
Fizičko zdravlje i aktivnosti	8	19	87,5 \pm 13,2	64	89,8 \pm 11,3	13	90,1 \pm 8,6
Psihosocijalno zdravlje	15	19	86,2 \pm 11,8	63	88,2 \pm 10,3	13	91,8 \pm 7,6
Emocionalno zdravlje	5	19	83,4 \pm 15,6	64	82,5 \pm 13,8	13	87,7 \pm 11,8
Društvene aktivnosti	5	19	92,1 \pm 10,0	63	92,7 \pm 10,5	13	93,1 \pm 9,5
Školske aktivnosti	5	18	83,3 \pm 21,9	59	82,9 \pm 27,7	11	94,1 \pm 9,5
Izveštaj roditelja							
Ukupni broj pitanja	23						
Fizičko zdravlje i aktivnosti	8	23	83,8 \pm 16,9 ^A	76	91,3 \pm 11,3	15	87,1 \pm 10,6
Psihosocijalno zdravlje	15	23	82,9 \pm 15,3	76	87,3 \pm 11,0	15	86,4 \pm 8,6
Emocionalno zdravlje	5	23	76,9 \pm 20,1	76	81,3 \pm 12,4	15	80,2 \pm 14,6
Društvene aktivnosti	5	23	89,6 \pm 14,6	76	91,0 \pm 11,0	15	91,3 \pm 10,9
Školske aktivnosti	5	18	78,1 \pm 26,9 ^B	59	83,2 \pm 26,9	12	96,2 \pm 7,7

DNOUAS = djeca nakon operacije urođene anomalije srca. SES = socijalnoekonomsko stanje. ^A t = -2,51, df = 111, P = 0,0067 u odnosu na srednji SES; ^B t = -1,92, df = 86, P = 0,029 u odnosu na visoki SES.

Srednja vrijednost zbroja bodova svih ispitanika s niskim SES prema ocjeni djece i prema ocjeni roditelja DNOUAS je u svim segmentima kvalitete života niža u odnosu na kontrolne ispitanike s niskim SES,

a statistički je značajno niža prema ocjeni roditelja u segmentima fizičkog zdravlja i aktivnosti, psihosocijalnog zdravlja, emocionalnog zdravlja i društvenih aktivnosti (tablica 2).

Tablica 2

Kvaliteta života povezana sa zdravljem u djece nakon operacije urođene anomalije srca i kontrolnih ispitanika procijenjena općim testom u odnosu na socijalno-ekonomsko stanje obitelji

Ljestvica	Kvaliteta života u odnosu na socijalnoekonomsko stanje obitelji												
	Djeca nakon operacije urođene anomalije srca (n = 114)						Kontrolni ispitanici (n = 127)						
	Broj pitanja	Nizak		Srednji		Visok		Nizak		Srednji		Visok	
		n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$
Izveštaj djeteta													
Ukupni broj pitanja	23												
Fizičko zdravlje i aktivnosti	8	19	87,5±13,2	63	89,7±11,4	13	90,1±8,6	23	93,5±7,2	62	90,0±10,2	23	86,2±11,7
Psihosocijalno zdravlje	15	19	86,2±11,8	63	88,1±10,3	13	91,8±7,6 ^A	23	90,8±7,4	62	86,8±10,6	23	84,8±9,9
Emocionalno zdravlje	5	19	83,4±15,6	63	82,5±13,8	13	87,7±11,8	23	86,1±12,6	62	80,6±15,1	23	79,3±14,2
Društvene aktivnosti	5	19	92,1±11,0	63	92,6±10,6	13	93,1±9,5	23	95,6±6,3	62	91,7±10,1	23	89,1±11,4
Školske aktivnosti	5	18	83,3±21,9	59	83,0±27,7	11	94,1±9,2	19	88,1±12,5	58	88,4±12,8	22	85,0±15,7
Izveštaj roditelja													
Ukupni broj pitanja	23												
Fizičko zdravlje i aktivnosti	8	23	83,8±16,9 ^B	76	91,3±11,3	15	87,1±10,6	28	97,37±6,4	72	93,8±9,5	27	88,4±12,8
Psihosocijalno zdravlje	15	23	82,9±15,3 ^C	76	87,3±11,0	15	86,4±8,6	28	93,0±6,8	72	90,3±10,5	27	86,6±10,8
Emocionalno zdravlje	5	23	76,9±20,1 ^D	76	90,8±83,5	15	80,2±14,6	28	89,3±10,4	72	82,9±15,9	27	79,4±15,3
Društvene aktivnosti	5	23	89,6±14,6 ^E	76	92,0±12,0	15	91,3±10,9	28	97,5±4,2	72	94,7±9,6	27	92,8±10,1
Školske aktivnosti	5	18	78,1±26,9	59	83,2±26,9 ^F	12	96,2±7,7 ^G	18	90,0±10,4	61	92,3±12,0	25	88,0±12,5

^At = 2,14, df = 34, P = 0,0212 u odnosu na visoki SES kontrolnih ispitanika; ^Bt = 4,28, df = 49, P < 0,0001 u odnosu na niski SES kontrolnih ispitanika; ^Ct = 4,28, df = 49, P = 0,0008 u odnosu na niski SES kontrolnih ispitanika; ^Dt = 3,01, df = 49, P = 0,0041 u odnosu na niski SES kontrolnih ispitanika; ^Et = 2,88, df = 49, P = 0,0057 u odnosu na niski SES kontrolnih ispitanika; ^Ft = 2,44, df = 118, P = 0,0159 u odnosu na srednji SES kontrolnih ispitanika; ^Gt = 2,13, df = 35, P = 0,0401 u odnosu na visoki SES kontrolnih ispitanika.

DISKUSIJA

U procjeni kvalitete života povezane sa zdravljem DNOUAS prema ocjeni samih ispitanika našli smo da ni u jednom ispitivanom segmentu nema statistički značajne razlike u kvaliteti života ispitanika u odnosu na stupanj SES obitelji. Međutim, prema ocjeni roditelja DNOUAS kvaliteta života povezana sa zdravljem u segmentu fizičkog zdravlja i aktivnosti bila je slabija u ispitanika čije su obitelji imale

nizak SES u odnosu na ispitanike iz obitelji sa srednjim SES, dok su u segmentu školskih aktivnosti djeca iz obitelji s niskim SES imala slabiju kvalitetu života u odnosu na djecu iz obitelji s visokim SES. Razlika u viđenju kvalitete života povezane sa zdravljem između djece i roditelja DNOUAS u segmentu fizičkog zdravlja i aktivnosti, te školskih aktivnosti u obiteljima s niskim SES mogla bi se objasniti pretpostavkom da slabe socijalnoekonomske prilike u obitelji čine roditelje osjetljivijima u odnosu na djecu. Roditelji razočarani objektivnim

poteškoćama koje prati nisko SES obitelji i dalje ostaju zabrinuti za zdravlje i budućnost svog djeteta, uprkos uspješnoj operaciji i dobrom zdravlju njihove djece. S druge strane djeca prilagođavajući se sredini u kojoj žive, gotovo da i ne primjećuju poteškoće koje proizlaze iz niske socijalnoekonomske strukture njihove obitelji. Tu pretpostavku gledano s aspekta SES obitelji potkrepljuju i naši rezultati o kvaliteti života povezanoj sa zdravljem DNOUAS u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Naime, prema mišljenju samih ispitanika ponovo nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem gledano s aspekta SES obitelji, dok je prema mišljenju roditelja DNOUAS kvaliteta života povezana sa zdravljem u pogledu fizičkog zdravlja i aktivnosti, psihosocijalnog, emocionalnog zdravlja i društvenih aktivnosti bila statistički značajno slabija u DNOUAS s niskim SES obitelji u usporedbi s istom skupinom kontrolnih ispitanika.

Naši su rezultati u skladu sa istraživanjem Uzarka i sur. (6), koji su u svojoj studiji koristili isti upitnik kao mi („PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale“) i našli da je prema ocjeni i djece i roditelja kvaliteta života povezana sa zdravljem slabija u DNOUAS čije su obitelji imale niski SES obitelji.

Utjecaj niskog SES na kvalitetu života povezanu sa zdravljem DNOUAS može se objasniti postojanjem rizičnih čimbenika koji prate niski SES obitelji kao što su nepovoljna materijalna situacija, nedostatak socijalne pomoći, nepovoljni stambeni uvjeti, rastavljenost roditelja, postojanje bolesti u obitelji itd. Malčić i sur. (20) su u istraživanju SES školske djece i adolescenata s UAS našli značajno niži životni standard u 25% obitelji, kao i dodatno opterećenje standarda u 36% obitelji. Goldbeck i sur. (12) u svom radu navode da kombinacija medicinskog i socijalnog stresa ima jak negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnog djeteta i adolescenta. Naime, obitelj koja ima niski SES nije u mogućnosti svom djetetu osigurati neophodan medicinski tretman, lijekove, neophodna sredstva za edukaciju, što sve skupa negativno djeluje na kvalitetu života povezanu sa zdravljem DNOUAS s vjerojatnim reperkusijama na adultnu dob. Zato je neophodno pravodobno poduzeti odgovarajuće mjere šire društvene zajednice koje bi poboljšale SES obitelji DNOUAS. Na taj bi način kvaliteta života povezana sa zdravljem DNOUAS bilo poboljšana, što bi pojavu posljedica u odrasloj dobi svelo na minimum.

U toku istraživanja i obrade rezultata uočili smo određena ograničenja. Naime, naša studija je rađena na relativno malom uzorku i većina odgovora na pitanja u studiji koje su davali roditelji bila su od strane majke. To je moglo utjecati na dobivene rezultate, pa predlažemo da buduće studije uključe veći broj ispitanika i oba roditelja što je u skladu i s mišljenjem Goldbecka i sur. (12). Uz to, mi nismo pratili ostale čimbenike koji osim SES obitelji mogu utjecati na kvalitetu života povezanu sa zdravljem

ove specifične populacije. Tu prije svega mislimo na ostvarivanje zdravstvenih prava djeteta, ali i na ostvarivanje djetetovog ravnopravnog položaja u odnosu na ostale članove iz kruga njegove socijalne sredine. Navedeni nedostaci mogli bi biti predmet novih istraživanja.

ZAKLJUČAK

Rezultati o kvaliteti života dobiveni prema ocjeni roditelja ukazuju da je nizak stupanj SES povezan s različitim segmentima kvalitete života povezane sa zdravljem DNOUAS. To se može objasniti činjenicom da su rizični čimbenici koji prate niski SES obitelji direktno ili indirektno povezani s kvalitetom života ne samo obitelji nego i s kvalitetom života povezanom sa zdravljem djece nakon operacije UAS. Za rješenje navedenog problema neophodna je pomoć šire društvene zajednice obiteljima s niskim SES koje imaju dijete s kroničnom bolešću.

LITERATURA

1. Daliento L, Mapelli D, Volpe B. Measurement of cognitive outcome and quality of life in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92: 569-74.
2. Mussatto K, Tweddell J. Quality of life following surgery for congenital cardiac malformations in neonates and infants. *Cardiol Young* 2005; 15 (Supl. 1): 174-8.
3. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr* 2007; 151: 73-8.
4. Landolt MA, Valsangiacomo Buechel ER, Latal B. Health-related quality of life in children and adolescents after open-heart surgery. *J Pediatr* 2008; 152: 349-55.
5. Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 255-62.
6. Uzark K, Jones K, Slusher J, Limbers CA, Burwinckle TM, Varni JW. Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics* 2008; 121:1060-7.
7. Carin R. Intelektualni, obrazovni i socijalni status školskog djeteta i adolescenta s prirođenom srčanom greškom. (Magistarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2003, 78.
8. Favarato ME, Romano BW. Heart surgery in childhood. Impact on the quality of life of adolescents. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 171-74.
9. Culbert EL, Ashburn DA, Cullen-Dean G i sur. Quality of life of children after repair of transposition of the great arteries. *Circulation* 2003; 107: 857-62.

10. Ekman-Joelsson BM, Berntsson L, Sunnegårdh J. Quality of life in children with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Cardiol Young* 2004; 14: 615-21.

11. Walker WT, Temple IK, Gnanapragasam JP, Goddard JR, Brown EM. Quality of life after repair of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2002; 12: 549-53.

12. Goldbeck L, Melches J. The impact of the severity of disease and social disadvantage on quality of life in families with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006; 16: 67-75.

13. Varni JW, Seid M, Rode CA. PedsQL™ 4.0 Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Med Care* 1999; 39: 800-12.

14. Varni J. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL™. Lyon. Mapi Research Trust, 2007.

15. Cronbach LJ, Warrington WG. Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding. *Psychometrika* 1951; 16: 167-88.

16. Nunnally JC, Bernstein IR. *Psychometric theory*. 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill, 1994.

17. Hollingshead AB. *Two Factor Index of Social Position*. New Haven, CT: Department of Sociology, Yale University, 1957.

18. Stepnowsky CJ Jr, Nelesen RA, DeJardin D, Dimsdale JE. Socioeconomic status is associated with nocturnal blood pressure dipping. *Psychosom Med* 2004; 66: 651-5.

19. Buchan IE. *Arcus QuickStat Biomedical version*. 1st ed. Cambridge: Adisson Wesley Longman Ltd, 1997.

20. Malčić I, Carin R, Jelušić M, Ivandić Ž, Aberle M, Grubić M. Socioeconomic status and psychosocial behaviour of schoolchildren and adolescents with congenital heart disease in Croatia. *Cardiol Young* 2004; 14 (suppl 2): 83.

S U M M A R Y

IMPACT OF THE FAMILY SOCIOECONOMIC STATUS ON HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN CHILDREN OPERATED ON FOR CONGENITAL HEART DEFECTS

E. TAHIROVIĆ, H. BEGIĆ¹, A. SUTOVIĆ² and H. TAHIROVIĆ¹

Heart Center Sarajevo, Clinical Center University of Sarajevo, Sarajevo, ¹Department of Pediatrics, University Clinical Center Tuzla, Tuzla, and ²Department of Psychiatry, University Clinical Center Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Objective: The aim of the study was to assess the impact of the family socioeconomic status (SES) on health related quality of life (HRQoL) in children operated on for congenital heart defects.

Patients and Methods: The study included 114 children aged 1.6-18 ($\chi=10.2\pm 4.2$) years (46.5% male and 53.5% female), followed up at University Department of Pediatrics in Tuzla after cardiac surgery, and one of their parents or caretakers. Of 114 children with congenital heart defects, 54.4% had anomalies with left-right shunt, 18.4% obstructive type anomalies and 27.2% complex anomalies. Control group consisted of 127 healthy age-matched subjects (age range 1.5-18, $\chi=11.2\pm 4.2$ years; 49.6% male and 50.4% female). In this prospective study, we used PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale to assess HRQoL of children operated on for congenital heart defects. This measurement includes both the parent proxy and child reports. The family SES was assessed by use of Hollingshead two factor index of social position. Statistical significance of differences between respondents and control group was determined by use of t-test and ANOVA with Bonferroni test.

Results: The reports of children operated on for congenital heart defects yielded no statistically significant difference in their HRQoL according to family SES. Parental proxy reports showed medium scores for physical health and activity to be significantly lower in children from low SES families as compared with those from medium SES families. Scores on school activities also differed significantly between patients with low and higher family SES. Parental reports revealed statistically significantly poorer HRQoL in children from low SES families in terms of physical health and activity, psychosocial and emotional health and social activities scores, as compared with the control group with low SES. Children operated on for congenital heart defects from medium and high SES families also had statistically lower school activities in comparison to control group of children from medium or high SES families.

Conclusion: The results of HRQoL according to parental proxy report indicated low SES to influence various aspects of HRQoL in children operated on for congenital heart defects. This could be explained by the fact that the risk factors associated with low SES may directly or indirectly affect not only family HRQoL but also HRQoL of children operated on for congenital heart defects. Therefore, it appears necessary for the low SES families with a child suffering from chronic disease to receive help from wider community to solve the above mentioned problem.

Key words: socioeconomic status, quality of life, congenital heart defects

Prilog

Ime i prezime pacijenta: _____

Mjesto stanovanja: _____

Datum: _____

PedsQL™

UPITNIK ZA PROCJENU KVALITETE ŽIVOTA PEDIJATRIJSKIH ISPITANIKA

VERZIJA 4.0 - HRVATSKI

IZVJEŠĆE DJETETA (DOB 8-12 GODINA)

UPUTE

Na sljedećoj je stranici popis stvari koje ti možda predstavljaju problem. Molimo te da navedeš koliki problem ti je svaka od tih stvari predstavljala tijekom proteklih MJESEC DANA, tako da zaokružiš:

- 0 ako ti to nikada nije problem
- 1 ako ti to gotovo nikada nije problem
- 2 ako ti je to ponekad problem
- 3 ako ti je to često problem
- 4 ako ti je to gotovo uvijek problem

Nema točnih i pogrešnih odgovora.

Ako ne razumiješ pitanje, slobodno zatraži pomoć.

KOLIKI TI JE PROBLEM U PROTEKLIM MJESEC DANA BILO...

O mome zdravlju i aktivnostima (problemi s...)	Nikada	Gotovo nikada	Ponekad	Često	Gotovo uvijek
1. Naporno mi je hodati više od 100 metara	0	1	2	3	4
2. Naporno mi je trčati	0	1	2	3	4
3. Naporno mi je baviti se sportom ili vježbati	0	1	2	3	4
4. Naporno mi je podići nešto teško	0	1	2	3	4
5. Naporno mi je samom/samoj se okupati ili istuširati	0	1	2	3	4
6. Naporno mi je pomagati u kući	0	1	2	3	4
7. Osjećam bolove	0	1	2	3	4
8. Nedostaje mi energije	0	1	2	3	4

O mojim osjećajima (problemi s...)	Nikada	Gotovo nikada	Ponekad	Često	Gotovo uvijek
1. Bojim se ili se osjećam uplašeno	0	1	2	3	4
2. Tužan / tužna sam	0	1	2	3	4
3. Ljut / ljuta sam	0	1	2	3	4
4. Imam poteškoća sa spavanjem	0	1	2	3	4
5. Zabrinut / zabrinuta sam što će biti sa mnom	0	1	2	3	4

Kako se slažem s drugima (problemi s...)	Nikada	Gotovo nikada	Ponekad	Često	Gotovo uvijek
1. Loše se slažem s drugom djecom	0	1	2	3	4
2. Druga djeca mi ne žele biti prijatelji	0	1	2	3	4
3. Druga djeca me zadirkuju	0	1	2	3	4
4. Naporno mi je činiti stvari koje druga djeca moje dobi mogu činiti	0	1	2	3	4
5. Naporno mi je pratiti igru kad se igram s drugom djecom	0	1	2	3	4

O školi (problemi s...)	Nikada	Gotovo nikada	Ponekad	Često	Gotovo uvijek
1. Teško se koncentriram na nastavi	0	1	2	3	4
2. Zaboravljiv / zaboravljiva sam	0	1	2	3	4
3. Imam poteškoća s praćenjem školskog gradiva	0	1	2	3	4
4. Izostajem iz škole jer se ne osjećam dobro	0	1	2	3	4
5. Izostajem iz škole zbog odlaska liječniku ili u bolnicu	0	1	2	3	4

JAVNOZDRAVSTVENI ASPEKT PRAĆENJA PREHRAMBENIH NAVIKA TEMELJEM ISTRAŽIVANJA POTROŠNJE U KUĆANSTVIMA - INICIJATIVA DAFNE

KATICA ANTONIĆ-DEGAČ, MARIJA KAMENSKI¹, DUBRAVKA KATIĆ¹, MILA BUTIGAN¹, ZRINKA LAIDO, ANTOINETTE KAIĆ-RAK², JASNA PUCARIN-CVETKOVIĆ³, ANTONIA TRICHOPOULOU⁴, ADRONIKI NASKA⁴ i VASILIKI BOUNTZIOUKA⁴

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, ¹Državni zavod za statistiku, ²Ured SZO u Hrvatskoj, ³Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska i ⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Ateni, Atena, Grčka

Cilj istraživanja bio je utvrditi opskrbu hranom i strukturu prehrane, te analizirati utjecaj socio-ekonomskih čimbenika na trend prehrambenih navika pojedinih skupina stanovništva u Hrvatskoj. Prema metodologiji Državnog zavoda za statistiku tijekom 1999. godine anketirano je 2937, a 2004. godine 2847 kućanstava. Podaci anketa o potrošnji u kućanstvima obrađeni su i usklađeni prema klasifikaciji namirnica i socio-ekonomskim obilježjima kućanstva *Data Food Networking* (DAFNE). Dobiveni rezultati ukazuju na dostatne količine raspoložive hrane u hrvatskim kućanstvima. Međutim, struktura raspoloživih količina namirnica nije u skladu s principima pravilne prehrane, što prvenstveno podrazumijeva smanjenu opskrbu voćem, povrćem i ribom, a povećanu opskrbu mesom, mastima, šećerima i njihovim prerađevinama. Takva struktura prehrane mogla bi biti jedan od čimbenika rizika za razvoj kroničnih nezaraznih bolesti koje su vodeći javnozdravstveni problem u našoj zemlji. Stoga dobiveni podaci predstavljaju važan „alat“ pri izradi prehrambenih smjernica, planiranju i provođenju javnozdravstvenih intervencija, te općenito za planiranje i provođenje državne politike o hrani i prehrani.

Ključne riječi: hrana, prehrambene navike, potrošnja u kućanstvima, inicijativa DAFNE

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Katica Antonić Degač
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Rockefellerova 7
10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: k.antonice-degac@hzjz.hr

UVOD

Niz istraživanja potvrđuje povezanost prehrambenih navika i zdravlja ljudi te utjecaja socio-ekonomskih prilika na opskrbu hranom i na način prehrane. Kronične masovne nezarazne bolesti uzročno povezane s načinom prehrane, veliki su javnozdravstveni problem u Hrvatskoj kao i u većini drugih razvijenih zemalja (1, 2). Bolesti cirkulacijskog sustava vodeći su uzrok smrtnosti (50,8%) u Hrvatskoj, a slijede zloćudne bolesti (25%). Procijenjena učestalost šećerne bolesti u odrasloj populaciji je oko 9%, najvećim dijelom tip 2 dijabetesa (3). Prema podacima istraživanja iz 2003. godine u Hrvatskoj je više od jedne petine odraslih osoba oba spola bilo pretilo, a povećanu tjelesnu masu (ITM 25-30) imalo je 43% muškaraca i 34% žena (4). Utvrđen je također i trend povećanja postotka pretile djece i mladeži (5).

U cilju javnozdravstvenog praćenja i usporedbe prehrambenih navika stanovništva u europskim državama, Europska komisija (EC) je poduprla inicijativu da se koriste dostupni podaci o potrošnji u kućanstvima, budući da ih po standardiziranoj metodologiji redovito prikupljaju državni zavodi za statistiku, a potom se obrađuju i pohranjuju u središnjoj banci podataka (*Data Food Networking* -DAFNE) u Ateni. Praćenje strukture prehrane cjelokupnog stanovništva kao i pojedinih podskupina je važno jer pruža podatke koji mogu poslužiti pojedinim sektorima kao što su poljoprivreda, gospodarstvo, zdravstvo i socijalna skrb, kao podloga za izradu njihovih granskih politika i provođenje prehrambenih intervencija. Budući da se istraživanja o potrošnji u kućanstvima kontinuirano provode svake godine prema standardiziranoj metodologiji i na statistički reprezentativnom uzorku kućanstava, pokazalo se

da su ti podaci najprikladniji za praćenje trendova opskrbe hranom i prehrambenih navika stanovništva (6, 7).

Anketa o potrošnji kućanstava jedno je od istraživanja koje svake godine provodi Državni zavod za statistiku (DZS) u skladu s metodološkim preporukama i klasifikacijama Europske unije (*Classification of individual consumption by purpose-Household budget survey nomenclature - klasifikacije COICOP-HBS*), a obuhvaća reprezentativni uzorak individualnih kućanstava na cjelokupnom području Republike Hrvatske. Anketom se prikupljaju podaci o dohotku kućanstva, troškovima i opskrbi hranom na razini kućanstva prema izvorima (kupljene namirnice, namirnice iz vlastite proizvodnje i dobivene na poklon), te podaci o demografskim i socijalno-ekonomskim obilježjima kućanstava.

Cilj ovog istraživanja bio je analiziranje postojećih hrvatskih podataka iz Anketa o potrošnji kućanstava prema metodologiji DAFNE, radi uspostave temelja za način praćenja prehrane koji će omogućiti na državnoj i međudržavnoj razini usporedbu raspoloživosti hrane i strukture prehrane opće populacije i pojedinih podskupina, te kao moguća projekcija promjene prehrambenih navika na pojavnost kroničnih nezaraznih bolesti.

ISPITANICI I METODE

Uzorak

Izbor uzorka dizajniran je prema metodologiji Državnog zavoda za statistiku za 1999. godinu (8), odnosno 2004. godinu (9), a obuhvaća reprezentativni uzorak individualnih kućanstava na cjelokupnom području Republike Hrvatske. U 1999. godini uspješno je anketiran uzorak od 2937 kućanstava, a stopa odgovora iznosila je 79%. U 2004. godini uspješno je anketiran uzorak od 2847 kućanstava uz stopu odgovora od 73%. Kućanstva koja su odbila suradnju nisu zamjenjivana drugim kućanstvom (8, 9).

Metode

Podaci anketa o potrošnji kućanstava prikupljeni su anketnim upitnicima i dnevnikom tijekom cijele kalendarske godine u 26 intervala po 14 dana, tako da su obuhvaćene sve sezone. Intervjuom su prikupljeni podaci o prihodima i troškovima potrošnje, a kućanstva su vodila dnevnik o hrani i pićima. Tijekom 14 dana kućanstvo je bilježilo u dnevnik sve količine kupljene hrane i pića, proizvedene i upotrijebljene u domaćinstvu kao i dobivene na poklon. Otpad i gubici nisu bilježeni. Hrana koja je utrošena

na goste je bilježena, ali hrana koja je davana kućnim ljubimcima nije mogla biti posebno specificirana (8, 9).

Podaci iz anketa o potrošnji kućanstava potom su usklađeni prema klasifikaciji DAFNE na razini 56 skupina namirnica koje su nadalje sažete u 15 velikih skupina (10). Individualna dnevna raspoloživost namirnica procijenjena je prema pretpostavci jednake raspodjele hrane unutar kućanstva i tijekom razdoblja istraživanja.

Podaci o raspoloživosti hrane analizirani su prema sljedećim socio-demografskim obilježjima kućanstava: mjesto stanovanja, stupanj obrazovanja nositelja kućanstva, zanimanje nositelja kućanstva i vrsta kućanstva s obzirom na broj članova. Kućanstvo je definirano kao jedna osoba koja živi sama u stanu ili zajednica osoba koje stanuju zajedno i troše svoje prihode za podmirivanje osnovnih životnih potreba (stanovanje, hrana i drugo), a nositelj kućanstva je osoba na koju glasi stambena jedinica ili koja ostvaruje najveći dio dohotka kućanstva. To je subjektivna kategorija koja ovisi o izjavi članova kućanstva.

Mjesto stanovanja je klasificirano u dvije kategorije: grad i selo. Informacija o mjestu stanovanja kućanstva bila je dostupna samo u podacima ankete provedene 2004. Lokalitet stana je određen na temelju subjektivne procjene ispitivača.

Obrazovanje nositelja kućanstva klasificirano je u tri kategorije prema najvišoj postignutoj razini obrazovanja koje je postigao: nepismeni/osnovno obrazovanje, drugi stupanj obrazovanja i visoko obrazovanje.

Radni status/zanimanje nositelja kućanstva je klasificirano u četiri kategorije: fizički radnici, nefizički radnici, nezaposleni i ostali. U skupinu ostali uključene su osobe koje nisu radno aktivne, kao što su umirovljenici, studenti, kućanice i osobe koje nisu radno sposobne. Klasifikacija je definirana na temelju pretežitog statusa u aktivnosti tijekom referentne godine, te na osnovi opisa posla aktivnih osoba. Prema kriterijima DAFNE rezultati za kategoriju nezaposlenih nisu mogli biti zasebno prikazani, jer je u uzorku bio premali broj kućanstava s nezaposlenim nositeljem kućanstva.

Opskrba hranom je procjenjivana za osam vrsta kućanstava prema broju i dobi članova kućanstva: kućanstvo s jednim odraslim članom, kućanstvo s dva odrasla člana, kućanstvo s jednim odraslim članom i djecom (samohrani roditelji), kućanstvo s dvoje odraslih i djecom, kućanstvo s odraslim i starijim članovima, kućanstvo s djecom, odraslim i starijim članovima, kućanstvo s jednim starijim članom i kućanstvo s dva starija člana.

Djeca su definirana kao osobe u dobi do 18 godina, odrasli - osobe u dobi od 19 do 65 godina, te stariji - osobe iznad 65 godina života. U rezultatima ovog istraživanja prema kriterijima DAFNE nisu mogli biti zasebno prikazani rezultati za kućanstva s jednim roditeljem i djecom (samohrani roditelji), jer je takvih u uzorku bio premali broj.

REZULTATI

Tablica 1 prikazuje prosječne raspoložive količine 15 glavnih skupina namirnica po osobi dnevno za 1999. i 2004. godinu. Iz rezultata je vidljivo da je tijekom razdoblja od 1999. do 2004. godine zabilježen blagi trend pada raspoloživih količina namirnica iz većine skupina. Znaĉajan pad je uoĉljiv u raspoloživosti mahunarki, šećera i proizvoda od šećera, bezalkoholnih pića i krumpira. Zabilježen je i blagi pad raspoloživih količina jaja, alkoholnih pića, dodanih masti, ribe i morskih plodova, žitarica i proizvoda od žitarica, povrća, te mlijeka i mlijeĉnih proizvoda. Tijekom vremena nije došlo do znaĉajnijih razlika u raspoloživosti voća, te mesa i mesnih proizvoda. Znaĉajno povećanje zabilježeno je u raspoloživosti oraha, te sokova od voća i povrća.

Rezultati o raspoloživim koliĉinama hrane za pojedine skupine prema njihovim socio-ekonomskim obilježjima prikazani su tablicama 2-4, te sl.1.

Tablica 1.

Prosjeĉna dnevna opskrba hranom u Hrvatskoj 1999. i 2004. godine (koliĉina po osobi/dan)

Skupina namirnica	1999.	2004.	% razlike*
Jaja (komad)	0,54	0,45	-18
Krumpir (g)	161	128	-21
Mahunarke (g)	15	8,3	-43
Orasi (g)	2,5	3,5	+43
Žitarice i proizvodi(g)	385	342	-11
Mlijeko i mlijeĉni proizvodi (g)	338	306	-10
Meso, mesni proizvodi i jela (g)	186	181	-3
Povrće (g)	192	173	-10
Riba i plodovi mora (g)	27	23	-14
Voće (g)	151	142	-6
Masti, dodane (g)	53	45	-15
Pića, alkoholna (mL)	110	93	-16
Pića, bezalkoholna (mL)	814	603	-26
Šećer i proizvodi od šećera (g)	72	46	-36
Sokovi od voća i povrća (mL)	24	40	+65

* procijenjeno u odnosu na 1999. godinu

Tablica 2.

Prosjeĉna opskrba hranom prema zanimanju nositelja kućanstava 1999. i 2004. godine (koliĉina po osobi/dan)

Skupina namirnica	1999.			2004.		
	Fiziĉki radnici	Ne-fiziĉki radnici	Ostali*	Fiziĉki radnici	Ne-fiziĉki radnici	Ostali*
Jaja (komad)	0,55	0,49	0,57	0,44	0,40	0,49
Krumpir (g)	154	148	177	118	116	145
Mahunarke (g)	15,7	11,1	16,0	8,5	6,2	9,7
Orasi (g)	1,9	3,4	2,4	3,6	3,7	3,4
Žitarice i proizvodi (g)	384	337	417	346	301	365
Mlijeko i mlijeĉni proizvodi (g)	295	355	370	266	316	339
Meso, mesni proizvodi i jela (g)	195	185	185	186	163	188
Povrće (g)	178	178	212	148	171	196
Riba i plodovi mora (g)	21	27	31	16	25	27
Voće (g)	117	180	164	112	164	158
Masti, dodane (g)	51	48	60	40	41	53
Pića, alkoholna (mL)	136	96	100	100	87	91
Pića, bezalkoholna (mL)	775	832	868	541	580	677
Šećer i proizvodi od šećera (g)	67	78	75	46	40	51
Sokovi od voća i povrća (mL)	24	30	22	38	47	37

* Ukljuĉujući kućanstva u kojima su nositelji kućanstva umirovljenici

Tablica 3.

Prosječna opskrba hranom u Hrvatskoj, prema stupnju obrazovanja nositelja kućanstava 1999. i 2004. godine (količina po osobi/dan)

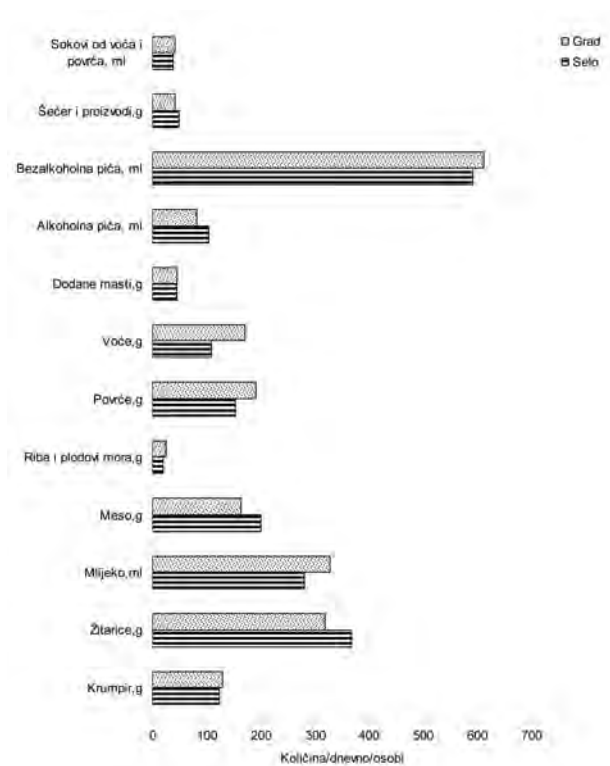
Skupina namirnica	1999.			2004.		
	Nepismeni/ osnovno	Drugi stupanj	Visoko	Nepismeni/ osnovno	Drugi stupanj	Visoko
Jaja (komad)	0,55	0,54	0,54	0,48	0,44	0,43
Krumpir (g)	171	162	144	134	129	117
Mahunarke (g)	19,0	13,9	12,7	9,7	8,3	7,3
Orasi (g)	1,4	2,5	3,6	2,5	3,5	4,6
Žitarice i proizvodi(g)	463	375	349	398	342	297
Mlijeko i mlijeĉni proizvodi (g)	337	328	389	306	297	338
Meso, mesni proizvodi i jela (g)	202	185	176	195	182	164
Povrće (g)	189	186	226	159	169	203
Riba i plodovi mora (g)	28	25	34	20	21	31
Voće (g)	115	146	213	110	134	201
Masti, dodane (g)	58	52	55	52	45	44
Pića, alkoholna (mL)	127	106	110	102	88	106
Pića, bezalkoholna (mL)	808	803	871	640	589	638
Šećer i proizvodi od šećera (g)	80	67	85	52	47	39
Sokovi od voća i povrća (mL)	22	23	34	30	39	52

Tablica 4.

Prosječna opskrba hranom u Hrvatskoj prema sastavu kućanstava 1999. i 2004. (količina po osobi/dan)

Skupina namirnica	1999							2004						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Jaja (komad)	0.83	0.66	0.48	0.56	0.45	0.72	0.62	0.71	0.57	0.39	0.37	0.46	0.38	0.70
Krumpir (g)	174	198	134	181	122	290	198	222	140	181	108	139	99	168
Mahunarke (g)	24	18	11	18	13	19	16	14	10	4.36	5.61	11	7.16	12
Orasi (g)	2.14	2.49	2.36	2.91	2.19	2.63	3.50	3.25	5.04	2.34	2.48	5.95	2.40	2.80
Žitarice i proizvodi (g)	510	481	342	384	345	535	432	528	398	307	296	361	284	490
Mlijeko i mlijeĉni proizvodi (g)	438	384	314	320	281	530	404	460	351	375	278	302	233	449
Meso, mesni proizvodi i jela (g)	230	224	167	188	165	243	204	261	220	143	167	185	148	197
Povrće (g)	266	230	149	196	178	262	267	267	232	127	140	189	121	251
Riba i plodovi mora (g)	37	44	19	29	20	43	32	36	30	20	18	24	15	32
Voće (g)	219	183	132	131	114	244	184	232	194	134	124	131	89	216
Masti, dodane (g)	76	70	42	56	46	95	63	72	56	41	37	51	32	72
Pića, alkoholna (mL)	186	136	96	149	100	107	106	213	138	34	67	111	74	87
Pića, bezalkoholna (mL)	1362	969	731	726	656	1243	1173	871	748	409	522	607	457	906
Šećer i proizvodi od šećera (g)	78	79	68	56	90	92	102	66	53	48	39	47	45	69
Sokovi od voća i povrća (mL)	29	26	26	16	21	16	17	67	46	35	45	31	27	39

1 - Jedan odrasli ĉlan; 2 - Dva odrasla ĉlana; 3 - Odrasli + djeca; 4 - Odrasli + stariji; 5 - Odrasli + stariji + djeca; 6 - Jedan stariji ĉlan; 7 - Dva starija ĉlana.



Sl. 1. Prosječna dnevna opskrba hranom u Hrvatskoj prema mjestu stanovanja kućanstva 2004. godine

U usporedbi sa seoskim kućanstvima, gradska kućanstva su iskazala veće raspoložive količine mlijeka i mliječnih proizvoda, povrća, ribe i morskih plodova, voća, bezalkoholnih pića, krumpira, oraha i sokova u istraživanju 2004. godine. Istodobno oni bilježe manju raspoloživost žitarica i proizvoda od žitarica, mesa i mesnih proizvoda, šećera i proizvoda od šećera, mahunarki i alkoholnih pića (sl. 1.). Rezultati o prosječnim raspoloživim dnevnim količinama hrane prema zanimanju nositelja kućanstava prikazani su za obje godine istraživanja u tablici 2. Ispitanici iz kategorije ostali (uključujući umirovljenička kućanstva) imaju najvišu prosječnu dnevnu raspoloživost većine namirnica, osim sokova od voća i povrća. Kućanstva čiji nositelji obavljaju fizičke poslove iskazala su najviše raspoložive količine alkoholnih pića, te mesa i mesnih proizvoda, dok su kućanstva čiji nositelji obavljaju ne-fizičke poslove iskazala najviše količine oraha, voća, te sokova od voća i povrća. Uočljiv je trend smanjenja raspoloživih količina namirnica u 2004. u odnosu na 1999. godinu za sve tri kategorije kućanstava.

Za obje godine istraživanja u tablici 3 prikazani su rezultati za pojedine kategorije kućanstava prema stupnju obrazovanja nositelja kućanstva. Kućanstva čiji su nositelji nepismeni ili nisu završili

osnovnu školu, iskazala su najveće raspoložive količine jaja, mahunarki, krumpira, žitarica i proizvoda od žitarica, mesa i dodanih masti, a najniže količine oraha i voća. Istodobno, kućanstva čiji su nositelji imali visoko obrazovanje, iskazala su najviše količine oraha, mlijeka i mliječnih proizvoda, ribe, povrća, voća, te sokova od voća i povrća. Kućanstva čiji nositelji imaju drugi stupanj obrazovanja bilježe najniže količine mlijeka i mliječnih proizvoda, alkoholnih i bezalkoholnih pića. Dok je u 1999. godini raspoloživost alkoholnih pića bila znatno viša kod onih kućanstava čiji su nositelji u kategoriji nepismenih ili s osnovnim obrazovanjem, u 2004. godinu je zabilježen pad i količine su podjednake kao i u kućanstvima čiji su nositelji visoko obrazovani. Usporede li se podaci za 1999. s podacima za 2004. godinu, zapaža se trend smanjenja količina većine namirnica. Najveći je pad zabilježen u količini šećera i proizvoda od šećera za sve tri kategorije kućanstava (za oko 35% u kategoriji nepismenih ili s osnovnim obrazovanjem, 30% među onima s drugim stupnjem i čak 54% u visoko obrazovanih). Istodobno su količine sokova od voća i povrća značajno porasle u svim kategorijama kućanstava (oko 36% kod nepismenih ili s osnovnim obrazovanjem, 53% kod visoko obrazovanih i čak 70% kod onih s drugim stupnjem obrazovanja). Prosječna dnevna količina mesa i mesnih proizvoda samo je neznatno niža u 2004. u odnosu na 1999. godinu.

Prema sastavu kućanstava prosječne dnevne raspoložive količine 15 skupina namirnica u 1999. i 2004. godini prikazane su u tablici 4. Kućanstva sa samo jednom odraslom ili samo jednom starijom osobom imaju najvišu raspoloživost gotovo svih skupina namirnica u usporedbi s kućanstvima koja imaju više članova različite dobi. Kućanstva s jednim članom (odraslim ili starijim) imaju vrlo visoku raspoloživost žitarica i proizvoda od žitarica (oko 500 g/dan), te mesa i mesnih proizvoda (do 261 g/dan). Kućanstva s jednim odraslim članom iskazala su najviše količine alkoholnih pića u obje godine istraživanja. Kućanstva s dva odrasla člana, kao i ona s dva starija člana, imaju sličnu strukturu za sve skupine namirnica osim za alkoholna pića. U kućanstva s dva starija člana uočljiv je trend smanjivanja raspoloživih količina povrća i voća u usporedbi s kućanstvima koja imaju dva odrasla člana i gdje je raspoloživost povrća ostala podjednaka, a voća povećana. U gotovo svim tipovima sastava kućanstava vidljiv je trend smanjenja dodanih masti, bezalkoholnih pića, te šećera i proizvoda od šećera. Trend povećanja zapažen je u raspoloživosti sokova u svim vrstama kućanstava, a u raspoloživosti alkoholnih pića u kućanstvima s jednom i dvije odrasle osobe.

RASPRAVA

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem prikupljeni su anketama o potrošnji kućanstava tijekom 1999. i 2004. godine. Teško je precizno odrediti i ocijeniti trendove tijekom vremena imajući na raspolaganju podatke za samo dvije godine s obzirom da na promatrane promjene mogu utjecati normalne varijacije u unosu hrane ili stvarne promjene prehrambenih navika. Međutim, ipak se prema dobivenim rezultatima može dobiti određeni uvid u cjelokupnu strukturu prehrane.

Tijekom petogodišnjeg razdoblja, od 1999. do 2004. godine, procijenjene prosječne dnevne raspoložive količine namirnica u ukupnoj populaciji RH ukazuju na trend smanjenja količina gotovo svih skupina namirnica, osim oraha, te sokova od voća i povrća. Slična struktura i vremenski trendovi u raspoloživosti namirnica utvrđeni su i u nama susjednoj Sloveniji. Trend porasta konzumacije sokova od voća i povrća također je zabilježen i u drugim europskim zemljama obuhvaćenim projektom DAFNE uz istodobno smanjenje raspoloživosti krumpira, mahunarki i šećera (7, 11, 12).

Prosječna dnevna raspoloživa količina mesa u Hrvatskoj je relativno visoka i iznosi 181-186 g/dan. Ti podaci su sukladni podacima dobivenim u Sloveniji, Austriji, Luksemburgu i Španjolskoj. Podaci ukazuju na nisku dnevnu raspoloživost ribe u RH (23-27 g), slično kao i u Njemačkoj, dok je količina mlijeka jednaka podacima za Finsku (328 mL), a viša je nego u Sloveniji (254 mL). Dnevna raspoloživost povrća (173-192 g) i voća (142-151 g) u RH slična je dobivenim podacima nekih zemlja EU (Slovenija, Njemačka, Italija, Finska) (11,12).

Prema podacima iz ankete provedene tijekom 2004. godine, seoska kućanstva RH imaju najveće raspoložive količine mahunarki, žitarica i proizvoda od žitarica, mesa i alkoholnih pića, a najmanje mlijeka, ribe, voća i povrća, u usporedbi s gradskim kućanstvima koja su iskazala najnižu raspoloživost žitarica i proizvoda od žitarica, mesa i alkoholnih pića, a najviše mlijeka i voća. U usporedbi s nefizičkim radnicima, u fizičkih su radnika zabilježene više raspoložive količine jaja, mahunarki, žitarica i proizvoda od žitarica, ali istodobno niže količine mlijeka, povrća, ribe, voća, bezalkoholnih pića i sokova. Kućanstva čiji su nositelji neobrazovani ili imaju samo osnovno obrazovanje iskazala su najviše raspoložive količine jaja, krumpira, mahunarki, žitarica i proizvoda od žitarica, mlijeka, mesa i mesnih proizvoda, dodanih masti, alkoholnih i bezalkoholnih pića, a najniže količine povrća, voća i sokova, u usporedbi s kućanstvima gdje su nositelji s drugim

stupnjem obrazovanja. U usporedbi s prethodne dvije kategorije, najviše raspoložive količine oraha, mlijeka i mliječnih proizvoda, ribe, povrća i voća imala su kućanstva u kojima su nositelji kućanstva visoko obrazovani. Navedeni podaci ukazuju na tendenciju da visoko obrazovani ljudi lakše usvajaju pravilne prehrambene navike. Zaposlenici onih zanimanja koji obavljaju ne-fizičke poslove obično su visoko obrazovani pojedinci koji žive u gradskim sredinama, uglavnom imaju veće prihode i mogućnost raznovrsnijeg izbora namirnica, pa se mogu lakše pridržavati smjernica za pravilnu prehranu i zdraviji način življenja (13,14)

U gotovo svim zemljama koje su sudjelovale u ovom istraživanju, starija kućanstva iskazuju velike količine nabavljene hrane. Starije osobe, posebice žene koje žive same, često su navodile prekomjernu kupovinu raznih namirnica tijekom razdoblja istraživanja. To bi se moglo objasniti time da starije osobe uglavnom ne konzumiraju obroke izvan doma, a neke čak i pripremaju hranu za obitelji njihove djece, odnosno drugo kućanstvo koje nije evidentirano u anketi.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na određene prehrambene navike hrvatske populacije, ali samo na razini prehrane u domaćinstvu. Međutim, suvremeni način života nameće sve češću potrebu konzumacije hrane izvan doma, pa se pretpostavlja da zaposlene odrasle osobe, školska djeca i studenti tijekom tjedna konzumiraju pojedine obroke u kantine i restoranima. S obzirom da primijenjenom metodologijom nije bilo moguće evidentirati te obroke ukazuje se potreba za nadopunom metodologije u našoj zemlji kako bi slijedili put nekih zemalja EU koje su to već učinile. Time bi se omogućio još potpuniji uvid u prehrambene navike naše populacije i bolju usporedivost podataka s drugim zemljama.

Poznato je da su nepravilna prehrana, posebice visoki unos energije, masti i šećera, a nedostatan unos voća i povrća, značajni čimbenici rizika za pojavnost kroničnih nezaraznih bolesti (KNB) poput kardiovaskularnih, dijabetesa tipa 2 i nekih sijela karcinoma, kao i pretilosti (15-19).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da prosječna dnevna raspoloživa količina voća i povrća nije dosegla razinu dnevnih preporučenih vrijednosti od 400 grama i više. Niska je potrošnja ribe, dok je potrošnja mesa i mesnih proizvoda visoka, osobito crvenog mesa u odnosu na prehrambene smjernice (20). Usprkos prisutnom blagom trendu smanjenja, raspoloživa količina dodanih masti je i nadalje viša od preporučenih količina.

Dobiveni podaci o strukturi prehrane u RH ukazuju na elemente nepravilne prehrane koji bi mogli biti jedan od čimbenika za razvoj KNB.

U cilju poboljšanja općeg zdravlja i prehrambenog stanja stanovništva, s posebnim osvrtom na prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti, 1999. godine je izrađena Hrvatska prehrambena politika (21). Osim toga izrađene su i objavljene Prehrambene smjernice za odrasle i Prehrambene smjernice za djecu (20, 22).

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da u usporedbi s važećim prehrambenim preporukama, struktura prehrane hrvatskog stanovništva ima obilježja nepravilne prehrane, a koja se prema brojnim istraživanjima povezuje s morbiditetom i mortalitetom od kroničnih nezaraznih bolesti, te preti lošću.

U cilju poboljšanja strukture prehrane nužno je provoditi aktivnosti na promicanju pravilne prehrane i zdravog načina života, te osigurati mogućnost opskrbe dostatnim količinama raznovrsnih namirnica.

Za dobro organizirani plan i uspješnu dugoročnu implementaciju prehrambene strategije potrebni su podaci koji omogućuju određivanje prehrambenih navika populacije u redovitim vremenskim intervalima, prikupljeni na način da se mogu usporediti. Jedan od relativno jeftinih načina je korištenje podataka anketa o potrošnji u kućanstvima, obrađenih prema metodologiji DAFNE. Uspjeh akcijskog plana za hranu i prehranu uvelike ovisi i o vladinoj politici cijena, kao i o inicijativi osiguranja održivog razvoja na regionalnoj i državnoj razini.

LITERATURA

1. World Health Organization. The European health report 2006. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006.
2. Dahlgren G, Withehead M. European strategies for tackling social inequities in health: Levelling up Part 2. Copenhagen: WHO-Regional Office for Europe, 2007.
3. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveni pokazatelji. Zagreb: MZSS i HZJZ, 2008.
4. Heim I, Leontić K, Gostović MJ. Pretilost i prekomjerna težina u Republici Hrvatskoj. Acta Med Croatica 2007; 61: 267-73.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatsko zdravstveno-statistički ljetopis 2006. Zagreb: HZJZ, 2007

6. Trichopoulou A; DAFNE contributors. The DAFNE databank as a simple tool for nutrition policy. Data Food NETworking. Public Health Nutr 2001; 4: 1187-98.

7. Trichopoulou A, Naska A, Oikonomou E. The DAFNE databank: the past and future of monitoring the dietary habits of Europeans. J Public Health 2005; 13: 69-73.

8. Državni zavod za statistiku. Statistički ljetopis za 1999. Zagreb: Državni zavod za statistiku, 2000.

9. Državni zavod za statistiku. Statistički ljetopis za 2004. Zagreb: Državni zavod za statistiku, 2005.

10. Lagiou P, Trichopoulou A; DAFNE contributors. Data Food NETworking. The DAFNE initiative: the methodology for assessing dietary patterns across Europe using household budget survey data. Public Health Nutr 2001; 4: 1135-41.

11. The DAFNE databank. Dostupno na URL adresi: <http://www.nut.uoa.gr>. Datum pristupa informaciji 05. veljače 2009.

12. Naska A, Fouskakis D, Oikonomou E i sur. Dietary patterns and their socio-demographic determinants in 10 European countries: data from the DAFNE databank. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 181-90.

13. Cox DN, Anderson, SA. Food Choice. U: Gibney MJ, Margetts BM, Kearney JM, Arab L, ur. Public Health Nutrition. Oxford: Blackwell Science, 2004, 144-66.

14. Billson H, Pryer JA, Nichols R. Variation in fruit and vegetable consumption among adults in Britain. An analysis from the dietary and nutritional survey of British adults. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 946-52

15. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Copenhagen: World Health Organization, 2007.

16. Elmadfa I, Weichselbaum E, König J i sur. European nutrition and health report 2004. Forum Nutr 2005; 58: 1-220.

17. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization, 2003.

18. World Health Organization. Food and health in Europe: a new basis for action. Geneva: WHO, 2004.

19. World Health Organization. Gaining health. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases (document EUR/RC56/8) Copenhagen: WHO, 2006.

20. Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Akademija medicinskih znanosti. Prehrambene smjernice za odrasle. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2002.

21. Ministarstvo zdravstva RH i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatska prehrambena politika. Zagreb: HZJZ, 1999.

22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Prehrambene smjernice za djecu. Zagreb: HZJZ 2003.

ZAHVALA

Istraživanje je provedeno u sklopu znanstvenog projekta (FP6-projekta: "The use of household budget survey data as a tool for nutrition interven-

tions - the European Data Food Networking (DAFNE) approach", broj 012065- food) koji je financijski potpomogla Europska komisija posredstvom DG-Research and Technical Development of the European Commission.

S U M M A R Y

USING OF HOUSEHOLD BUDGET SURVEY DATA FOR PUBLIC HEALTH MONITORING OF DIETARY HABITS IN CROATIA - DAFNE INITIATIVE

K. ANTONIĆ-DEGAČ, M. KAMENSKI¹, D. KATIĆ¹, M. BUTIGAN¹, Z. LAIDO, A. KAIĆ-RAK², J. PUCARIN-CVETKOVIĆ³, A. TRICHOPOULOU⁴, A. NASKA⁴ and V. BOUNTZIOUKA⁴

Croatian National Institute of Public Health, ¹Croatian Central Bureau of Statistic, ²World Health Organization - Office in Croatia, ³Andrija Štampar School of Public Health, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia, and ⁴School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Aim: The aim of the study was to determine mean food availability based on the data of national Household Budget Surveys (HBS) provided for the years 1999 and 2004, and also to identify the trends in dietary patterns of the Croatian population according to the Data Food Networking (DAFNE) procedure.

Subjects and Methods: The Croatian National Statistics Bureau conducted the first HBS survey in 1999 on the sample of 2937 households and the second in 2004 on 2847 households, respectively. Those two raw data sets together with the data on relevant socio-demographic characteristics: household locality, number of household members, education and occupation of the household head were sent to the DAFNE coordinating centre in Athens. A post-harmonisation of the raw data was performed according to DAFNE procedure. Further, data were statistically analysed and integrated into the DAFNE databank (DafneSoft).

Results: Average daily food availability per person/day for both surveyed years seems to be satisfying. However, a dietary pattern showed discrepancies between proposed dietary guidelines and consumption of some food items. In comparison with proposed daily intake of 400 grams or more of fruits and vegetables, an average availability is lower and accounts 343 grams in 1999 and 314 grams in 2004. Availability of fish and seafood is low (23-27 g) but in the same time daily availability of meat and meat products is high (181-186 g), especially regarding red meat. During the five year period a decreasing trend is evident for availability of most food items, including lipids and sugar products. The availability has increased only for nuts, fruit and vegetable juices. The differences in availability of certain food groups are evident amongst some socio-economic categories of households. In urban households the availability of milk products, fish, vegetables, fruit and fruit juices is higher than in rural households, as it is in households with higher educated in comparison to low educated household heads. The highest food availability is registered in households with one person. However, there is a general trend that the food quantities are lowering in households with a growing number of persons.

Conclusion: The data of HBS harmonised and statistically analysed according to DAFNE methodology offers the possibility to monitor and compare dietary habits and trends in food availability on national level as well as across European countries. If the HBS data are properly expanded and exploited they could become valuable tool for planning national food and nutrition policy, development of national dietary guidelines, promotion of healthy eating, planning and implementation of public health interventions, and for many other positive features.

Key words: food, dietary pattern, household budget survey, DAFNE initiative

CARSKI REZ NA ZAHTJEV ZBOG PORODNE BOLI - BIOETIČKI I PRAVNI POGLEDI

ALEKSANDRA FRKOVIĆ i ZVONKO BOŠKOVIĆ

Nemedicinski razlozi koji utječu na odluke da se učini carski rez predmet su brojnih medicinskih i bioetičkih rasprava. Postavlja se pitanje može li trudnica na osnovi prava na samoodlučivanje, odnosno prava pacijenata zahtijevati carski rez. Opravdavaju li takav zahtjev i dobivena suglasnost liječnika da učini zahvat koji nema medicinske indikacije, znajući da je carski rez popraćen većim morbiditetom i mortalitetom majke od vaginalnog poroda. Od brojnih razloga zbog kojih trudnica ili njena obitelj zahijevaju carski rez, u ovom se radu posebno razmatra porodna bol. Doživljaj boli za vrijeme poroda rezultat je složenih djelovanja mnogih fizioloških i psihosocijalnih čimbenika na ženinu osobnu interpretaciju nociceptivnih porodnih podražaja. Majčino traženje carskog reza ne bi smjelo biti motivirano nedostatkom učinkovitosti upravljanja s boli. To ukazuje na insuficijentnost prenatalne skrbi i edukacije trudnica, kako sa strane opstetričara tako i anesteziologa. Odluke za carski rez na zahtjev nisu u skladu sa smjernicama deklaracija i kodeksa medicinske etike, a u nas nema ni zakonske osnove za taj zahvat.

Ključne riječi: carski rez na zahtjev, porodna bol, bioetika, pravo

Adresa za dopisivanje: Aleksandra Frković

UVOD

Približavanjem termina poroda u trudnice raste zabrinutost zbog neizvjesnosti ishoda poroda, javlja se strah od smrti nje ili djeteta ili oboje, hoće li biti u stanju poroditi se, strah od nepodnošljive boli. Dijete se može poroditi na dva načina (vaginalno ili carskim rezom), a žena se može bojati i jednog i drugog načina poroda. Može li trudnica na osnovi prava na samoodlučivanje, odnosno prava pacijenata zahtijevati carski rez? Opravdavaju li takav zahtjev i dobivena suglasnost liječnika da učini zahvat koji nema medicinske indikacije, znajući da je carski rez popraćen većim morbiditetom i mortalitetom majke od vaginalnog poroda, da je potreban duži oporavak majke, da su veći materijalni izdaci ali da može biti rizičan i za novorođenče? Općenito, žene smatraju da elektivni carski rez nije rizičan za dijete. Ipak, postoji mogućnost da nakon carskog reza novorođenče pokazuje znakove respiratornog distres sindroma i prolazne tahipneje, osobito ako je carski rez učinjen prije 39. tjedna trudnoće. Nadalje, pri zahvatu, kod prezentacije ploda s glavicom, može doći do ozljede glavice u obliku laceracije, osobito kod hitnog carskog reza. Neki autori navode i smanjen postotak dojenja majke nakon carskog reza. Porod je fiziološki proces, pa je namjera da se izbjegne vaginalno rađanje i učini carski rez bez medicinske indikacije «neprirodni» čin (1).

Nemedicinski razlozi koji utječu na odluke da se učini carski rez predmet su brojnih medicinskih i

bioetičkih rasprava. Koliki je interes za smanjenje incidencije carskih rezova vidljivo je već iz samih naslova mnogih radova koji se bave tom problematikom (2). Postavlja se pitanje zašto je broj carskih rezova tako dramatično porastao u posljednjih tridesetak godina? Obično se navode neki od sljedećih nemedicinskih razloga: liječnici ne žele preuzeti odgovornost za vaginalni porod, strah od sudskog procesa zbog mogućeg lošeg ishoda i nadoknade štete, udobnost liječnika. Prema nekim opstetričarima, porastu broja carskih rezova pridonijela je i veća učestalost epiduralnih analgezija (povećani rizik za distociju) naročito u nulipara, te veća učestalost fetalnog nadziranja s određenim brojem lažno pozitivnih nalaza fetalne hipoksije ili acidoze. Jedan od nemedicinskih razloga koji utječu na odluku da se učini carski rez je i majčin zahtjev. Trudnica, a ponekad suprug i obitelj traže carski rez iz sljedećih razloga: carski rez je bolji od vaginalnog poroda, neopravdani strah od fetalnog distresa u vaginalnom porodu, vaginalni porod će predugo trajati, izaziva veliku bol i patnju, promijenit će anatomske izgled rodnice i vanjskog spolovila, odnosno seksualni život, može se točno odrediti datum rođenja djeteta, to je «moderno» itd.

Na majčine poglede o načinu poroda mogu utjecati i psihološki čimbenici. Potreba za kontroliranjem procesa rađanja za neke žene može biti primarni čimbenik. Negativna iskustva poput spontanog pobačaja, preranog poroda, gubitka djeteta, osim što mogu izazvati razne stresne poremećaje, depresiju

ili osjećaj krivnje, utječu i na stav žene u odnosu na predstojeći porod.

Carski rez na majčin zahtjev definiran je kao carski rez kod jednoplodne terminske trudnoće, na majčin zahtjev, u odsustvu bilo koje medicinske ili opstetričke indikacije (*National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Cesarean Delivery on Maternal Request*) (3). U SAD-u je 2004. godine bilo 29,1% živorođene djece porođene carskim rezom. Prema američkim i drugim međunarodnim ispitivanjima incidencija carskog reza na zahtjev kreće se od 4% do 18% od ukupnog broja carskih rezova (1). U svim hrvatskim rodilištima je 2006. godine carskim rezom dovršeno 6.893 poroda, što je na 41.443 poroda 16,63% (4). Nema podataka jesu li među tim carskim rezovima i neki učinjeni na zahtjev.

Cilj ovoga rada je razmotriti pitanje carskog reza na zahtjev, posebno zbog porodne boli, s bioetičkog i pravnog stajališta.

INDIKACIJE ZA CARSKI REZ

Zahvaljujući metodama suzbijanja infekcija, preoperativnim pripremama i napretku anesteziologije, postepeno su se proširile indikacije za carski rez. Tako je šezdesetih godina prošloga stoljeća svega oko 5% poroda dovršeno carskim rezom i to primarno zbog indikacija sa strane majke. Postepeno, fetalne indikacije su postale sve češći razlog toga zahvata, zasebno ili povezano s majčinim indikacijama. Danas je fetalna indikacija najčešći razlog carskog reza.

Prije više od četrdeset godina u knjizi «Porodiljstvo» Berger (5) razlikuje apsolutne i relativne indikacije za carski rez. Pod apsolutnim indikacijama podrazumijeva nastanak komplikacija koje zahtijevaju što hitnije dovršenje poroda. Relativne indikacije su one kod kojih kirurški zahvat u danom trenutku još nije potreban, ali se može pretpostaviti na osnovi iskustva da će pri daljnjem čekanju nastupiti pogoršanje tijekom poroda. Više relativnih indikacija čine kompleksne indikacije. Osim apsolutnih i relativnih postoje još nepravilne indikacije koje nastaju kada se liječnik odluči za zahvat bez pravoga razloga, jedino na osnovi nagovaranja i pritiska roditelja ili njene obitelji. Indikacije koje Berger (5) naziva nepravilnim indikacijama u današnje doba ubrajaju se u nemedicinske indikacije odnosno podrazumijevaju carski rez na zahtjev. Pojam nepravilnih indikacija jasno odražava autorov stav

prema carskom rezu koji se učini na zahtjev a da za to nema indikacije.

Danas se smatra da su četiri vodeće indikacije odgovorne za porast primjene carskog reza: distocija, ponovljeni carski rez, zdjelična prezentacija ploda i fetalni distress. Distocija ili nenormalno napredovanje poroda je indikacija za približno polovinu primarnih carskih rezova. Obično je nenormalnost različitih čimbenika poroda (trudovi, plod, porodni kanal, posteljica) udružena u označavanje toga termina. Navode se još sljedeće indikacije za carski rez: prijevremeni porod, višeploidne trudnoće, krvarenja u trećem tromjesečju trudnoće (placenta previja, abrupcija posteljice), virusne infekcije.

Vjeruje se da u posljednje vrijeme sve veći broj žena traži carski rez. Weaver i sur. (6) su ustanovili da ni jedna žena koja je zatražila carski rez nije smatrala da nema neke kliničke ili psihološke indikacije. Strah za nju osobno ili njezino dijete bili su glavni uzroci traženja carskog reza, uz vjerovanje da je carski rez sigurniji za dijete. U manjem broju se navodi strah od trudova, te od problema s trudovima. Iako su mnogi opstetričari izjavili da su imali svega nekoliko zahtjeva za carski rez, s druge strane, smatraju da je majčin zahtjev najvažniji činitelj koji utječe na nacionalne stope carskih rezova.

Dražančić (7) ukazuje na to da je «obveza liječnika, na osnovi postojećih indikacija, koje su već dovoljno široke, predložiti trudnici ili roditelji carski rez», ali da nema zakonske podloge u nas da trudnica može zahtijevati carski rez bez medicinske indikacije i da ga liječnik mora učiniti.

Prema mišljenju nekih autora, idealna stopa svih carskih rezova trebala bi biti oko 15%. Da bi se opravdala visina te optimalne stope carskih rezova trebalo bi učiniti sve da se u najvećoj mogućoj mjeri poboljša ishod za majku i dijete. Međutim, unutar jednog zdravstvenog sustava prihvatljiv je viši postotak carskih rezova u rodilištima kliničkih bolnica kojima gravitira stanovništvo sa šireg područja, odnosno kada su ta rodilišta referentni centri za određena patološka stanja u trudnoći.

BIOETIKA I CARSKI REZ NA ZAHTJEV

Beauchamp (8) razlikuje četiri osnovna bioetička principa u zdravstvenoj skrbi: 1. poštivanje auto-nomnosti (načelo koje zahtijeva poštivanje sposobnosti donošenja odluka samostojnih osoba), 2. neškodljivost (načelo koje zahtijeva da se drugima ne nanosi zlo), 3. dobroćinstvo (skup načela

koja zahtijevaju da spriječimo štetu, omogućimo dobrobit i odmjerimo dobrobit u odnosu na opasnost i cijenu) i 4. pravednost (skup načela koja zahtijevaju ravnomjernu i poštnu raspodjelu dobrobiti, opasnosti i cijene). Razlog zbog kojeg je Beauchamp (8) izabrao te četiri temeljne kategorije moralnih okosnica kao okvir djelomice proizlazi iz profesionalnih uloga i tradicije. U svojim daljnjim razmatranjima najvažnijih temeljnih načela koja se koriste u mnogim prikazima biomedicinske etike Beauchamp i Childress (9) uz četiri prethodno navedena načela naveli su peto načelo - očuvanje profesionalnog odnosa (poštenje, privatnost, vjernost i povjerljivost). To načelo posebno je važno u odnosu liječnik - pacijent da bi pacijent što potpunije prihvatio informaciju i pouku te prihvatio ili odbio predloženo liječenje. Nadalje, ti autori smatraju da su za dobro odvijanje biomedicinske etike u praktičnom radu potrebne osobne karakteristike i profesionalne vještine zdravstvenih djelatnika. Bolja etičnost u praktičnom radu može se ostvariti pomoću vrlina kao što su samilost, sposobnost prosuđivanja, pronicavost, nadležnost, savjesnost i integritet. Bez takvih osobina zdravstveni djelatnik nema moralno usmjerenje za stvaranje etičkih odluka, odnosno za etičko ponašanje. Takve sposobnosti teško je naučiti tako da se često ne navode izravno kao predmet u profesionalnom obrazovanju.

Kada se govori o principu autonomije zdravstvene skrbi, na prvom mjestu se misli na autonomiju pacijenta, a potiskuje se strukovna autonomija liječnika da donosi kliničke odluke te da ima pravo na priziv savjesti. Liječnik ne mora učiniti tretman na zahtjev pacijenta, za koji smatra da mu neće pomoći, odnosno da mu može naškoditi. Međutim, osobna autonomija liječnika pri odnosu s pacijentom je u nekim situacijama ograničena, jer je liječnik na prvom mjestu obvezan skrbiti o pacijentu. Tako je u raspravama stručnjaka koji smatraju da trudnica ima pravo tražiti carski rez bez medicinske indikacije, princip «autonomije» glavni adut za opravdanje toga postupka.

Za većinu zdravstvenih djelatnika neškodljivost je iznad autonomije kada se razmatra invazivni postupak. Polazeći od obveze pravednosti i poštujući ženinu autonomiju kod carskog reza na zahtjev trebalo bi, u skladu s dobroćinstvom, učiniti dobro djelo te ne nanositi štetu. Je li carski rez na zahtjev dobro djelo, odnosno je li neškodljiv? Nema podataka koji bi potvrdili da je carski rez sigurniji za ženu od vaginalnog poroda, već rezultati ukazuju na činjenicu da je rizičniji od vaginalnog poroda. Ako se ne postupi po ženinom zahtjevu i učini carski rez, je li upitna njezina autonomija? Liječnik koji skrbi o trudnici zna koji je najbolji način vođenja

njezinog poroda. Na to se može gledati kao na povratak paternalističkom modelu zdravstvene skrbi. Međutim, kod takve tvrdnje zaboravlja se da u partnerskom odnosu liječnik/pacijent, odnosno trudnica, liječnik predlaže operativni zahvat a ne trudnica. Odluka da se poduzme takav veliki zahvat bez medicinske indikacije a s dosta rizika u nekih autora izaziva veliku zabrinutost. Smatraju da je zahtjev za carski rez većinom odraz traženja pomoći što ne znači nužno zahtijevanje zahvata.

Danas se razlikuju dva stava opstetričara u odnosu na carski rez. Prema jednim trudnica treba izabrati način poroda jer je njena želja najvažnija, dok drugi smatraju da se carski rez može učiniti samo kod dobro definiranih medicinskih indikacija a u to se ne uklapa carski rez na zahtjev. Usprkos većim rizicima kod carskog reza nego kod vaginalnog poroda, dobivena suglasnost, bolje rečeno punomoć žene, obustavlja pažljivo ispitivanje takvog postupka. Svakoj trudnici pojedinačno, u skladu s etičkim principima i na osnovi raspoloživih znanstvenih podataka, treba objasniti omjer rizika i dobrobiti carskog reza.

Na pitanje je li prihvatljiv carski rez na zahtjev Mangonijev je odgovor nedvojbeno negativan (10). Na prvome mjestu navodi bioetičke principe: ljudsko tijelo ne može biti predmet inkriminirajućih zahvata, zaštita života i fizičkog integriteta treba biti na prvome mjestu, «*primum non nocere*», a u to se ne ubraja carski rez na zahtjev. Prema Kodeksu talijanske medicinske deontologije treba poštovati princip dostojanstva između liječnika i pacijenta, ali ne obratno, jer to bi značilo rušenje toga odnosa. Osim toga, sa stajališta profesionalne odgovornosti kod carskog reza je veći gubitak krvi, rizik anestezije (opće, spinalne ili periduralne), veće su komplikacije neposredno ili nakon dulje vremena i majčin mortalitet je 2-11 puta veći nego kod vaginalnog poroda. Autor naglašava da zbog neovisnosti i dostojanstva profesije ne treba prihvaćati zahvate koji su u suprotnosti sa znanostu i sa savješću.

Etičke dimenzije carskog reza na zahtjev razmatra u svome radu i Veronique Bergeron (11). Putem feminističke kritike medikalizacije poroda autorica smatra da to odražava seksističke predrasude u pogledu koncepcije tijela i da se treba koristiti s oprežnošću u odnosu na reproduktivno zdravlje žena. Ukazuje na potrebu daljnjih istraživanja stvarnih izdataka za carski rez na zahtjev, jer bi sustav zdravstvene skrbi imao daleko više dobrobiti od demedikalizacije poroda nego od porasta skupih kirurških tehnika.

PORODNA BOL I PITANJE CARSKOG REZA NA ZAHITJEV

Za većinu žena širom svijeta porod je normalni fiziološki proces koji je pod utjecajem raznih kultura, tradicija, religija i psihosocijalnih čimbenika. Bol koja se povezuje s trudovima do danas nije posve objašnjena, ali je odavno poznato da se povezuje s nastajanjem trudova. Tako su riječi trud i bol postali sinonimi. U početku poroda roditelj osjeća trudove kao jače stezanje maternice koje polazi od križa a završava sprijeda prema simfizi. Kako trudovi postaju intenzivniji i duži, bol se sve više pojačava u suprapubičnom području i lateralno na obje strane, te u križima. Uza sva tumačenja nema dobrog objašnjenja mehanizma koji izaziva porodnu bol. Postoje brojne pretpostavke kao hipoksija kontrahiranog miometrija, pritisak na živčane ganglije cerviksa i donjeg segmenta maternice, rastezanje cerviksa za vrijeme dilatacije ušća te rastezanje okolnog peritoneuma, adneksa i njihovih ligamenata. Postavlja se pitanje zašto je neki proces koji je toliko bolan u biti fiziološki proces. Koja bi se bol takvog intenziteta vezana uz neka patološka zbivanja potisnula u tako kratkom vremenu kao porodna bol? Odgovor je, možda, upravo u tome što se radi o boli za vrijeme fiziološkog procesa koji je presudan za nastavljavanje ljudskog života.

Prvorotkinje općenito doživljavaju više senzornu bol za vrijeme početka poroda, odnosno glavna neovisna determinanta porodne boli je paritet. Kako se paritet povećava, razina boli se znakovito smanjuje. Mnogorotkinje mogu doživjeti vrlo intenzivnu bol za vrijeme kasne prve porodne dobi i u drugoj porodnoj dobi kao rezultat bržeg spuštanja ploda kroz porodni kanal. Osim pariteta (60% nulipara i 45% multipara opisuje porodnu bol kao žestoku) prema nekim autorima odlučujući čimbenici intenziteta porodne boli su bol u leđima te uspravni stav za vrijeme poroda.

Kao odgovor na porodnu bol u organizmu se stvara niz stresnih poremećaja koji se očituju u kardiovaskularnim, respiracijskim, neuroendokrinim, gastrointestinalnim, uterinim (nekoordinirane kontrakcije maternice), uteroplacentnim (redukcija uteroplacentnog protoka krvi), fetalnim (fetalna acidoza) i psihološkim promjenama (trpljenje, patnja, strah majke) (12).

Tijekom stoljeća nastojalo se pronaći, uz nefarmakološke i farmakološke načine za kontrolu porodne boli, i različite metode za njeno ublažavanje. Nefarmakološki postupci za smanjenje boli za vrijeme trudova primjenjivali su se tijekom cijele povijesti. Iako mnoge nefarmakološke metode ublažuju porodnu bol, povećavaju zadovoljstvo majke i poboljšavaju opstetričke ishode, ipak se

ne primjenjuju u većim razmjerima. S bioetičkog stajališta važno je pitanje smanjuju li, odnosno uklanjaju li alternativne metode rađanja porodnu bol. U biti, nefarmakološke metode nisu uvijek dostatne za ublažavanje, a još manje mogu ispuniti kriterije potpunog otklanjanja porodne boli. U nefarmakološke metode ubrajaju se tečajevi psihofizičke pripreme trudnica za porod uz primjenu tehnike disanja i relaksacije, kupke, transkutana stimulacija živaca, sloboda kretanja, potpora supruga ili bliske osobe, akupunktura, hipnoza, porod kod kuće. Najčešći položaj žene pri rađanju je «ležeći», tj. porod u krevetu, pri čemu roditelj koristi leđni i bočni položaj. Nema dostatnih studija koje bi potvrdile manju bolnost trudova kod alternativnih položaja u uspravnom stavu, tj. kod stajanja, čučanja, klečanja, osim poroda u vodenoj kupelji.

Za razliku od nefarmakoloških, farmakološkim metodama (sistemska primjena opioida, inhalacijska analgezija i regionalna analgezija – kontinuirana epiduralna, kombinirana spinalnoepiduralna ili spinalna) može se postići dostatno odnosno potpuno otklanjanje boli. Regionalna analgezija je najučinkovitija metoda u otklanjanju porodnih bolova i metoda je izbora u suvremenoj opstetriciji (12). Tom metodom se postiže bolja kardiovaskularna stabilnost, bolji uteroplacentni protok krvi ploda, odnosno bolji acidobazni status i manja fetalna patnja. Smanjenjem majčine boli sprječava se njezino površno i ubrzano disanje tijekom trudova, tj. mogućnost hiperventilacije, ali i vazokonstrukcije zbog hiperkapnije. Kada se kaže bezbolni porod većinom se to povezuje s epiduralnom analgezijom.

U nekim zemljama strah od poroda je razumljiv, jer se žene sučeljavaju s mogućnošću žestoke boli a s malo ili bez ikakve analgezije, te ozbiljnim rizikom majčinog mortaliteta. U bogatim zemljama takvi bi strahovi trebali biti prošlost, ali, ipak, mali broj žena doživljava «bolestan» strah od trudova i poroda. Dok jedni autori o tome raspravljaju unutar stanja katastrofiziranja porodne boli, drugi govore o tome vezano uz pojam tokofobije. Kod tokofobije žene izbjegavaju trudnoću pod bilo kojim uvjetima. U nekim slučajevima tokofobija može biti posljedica seksualne zlouporabe u djetinjstvu ili silovanja, ali i simptom depresije. Sekundarna tokofobija može biti posljedica prethodnog traumatskog poroda (1). Neke trudnice zbog tokofobije traže carski rez. Svaka žena koja traži carski rez koji se temelji na pretjeranoj anksioznosti treba se savjetovati s psihijatrom ili psihologom. Ako se prema njihovoj procjeni potvrdi dijagnoza tokofobije, elektivni carski rez ima pravomoćnu medicinsku indikaciju. Penna i Arulkumaran (1) smatraju da pojedini opstetričari često izražavaju nepokolebljive poglede u podržavanju ili pobijanju prava žena da traže carski rez zbog straha od porodne boli. Takva ne-

pokolebljiva mišljenja mogu biti pogrešno uporabljena kao raspoloživi dokazi, a oni nisu uvjerljivi da bi podržali jedan od ta dva stava.

U medicinskoj su literaturi opisana i stanja katastrofiziranja boli. Katastrofiziranje (*catastrophizing*) se ubraja među najčešće kognitivne distorzije a nastaje kada osoba predviđa da će se u budućnosti događati samo loše stvari, ne uzimajući u obzir druge ishode, koji su vjerojatniji. Već devedesetih godina prošloga stoljeća uočeno je da kognitivni modeli paničnog poremećaja sadrže i naglašeno katastrofiziranje (13). Prema tim modelima osoba s paničnim poremećajem interpretira nastalu anksioznost tjelesnim senzacijama (palpitacije, nedostatak daha) i na katastrofalan način (znakovi prijetećeg ludila, smrti, gubitka kontrole). To je omogućilo bolje razumijevanje katastrofiziranja boli i povezanosti s fizičkim i psihičkim poteškoćama kao što je neurotičnost i tjeskobnost te pridonijelo lakšem utvrđivanju uvjeta ili stanja koja mogu biti najvjerojatniji uzročnici katastrofiziranja. Razmišljanja tih autora mogu se povezati s pitanjem u kolikoj mjeri mogu porodni trudovi i sam proces odvijanja poroda stvoriti određene preduvjete za katastrofiziranje boli a koliko to ovisi o psihičkom stanju same osobe.

Eva Van den Bussche i sur. (14) nastojali su istražiti razloge koji navode žene da izaberu epiduralnu analgeziju kao strategiju za upravljanje porodnom boli. Dva teorijska modela utjecala su na pristup tome pitanju. Prvi je generički model zdravlja koji je povezan s izborom a drugi je model procjene katastrofiziranog razmišljanja o boli (pretjerano negativna usmjerenost prema aktualnom i prethodnim iskustvima boli). Iako oba modela potječu od različitih osnova oni nisu međusobno isključivi. Od 114 žena u ispitivanoj studiji 55% se odlučilo za epiduralnu analgeziju. Paritet i strah od nuspojava epiduralne analgezije smanjuje njeno prihvaćanje dok želja za bezbolnim porodom i pozitivno iskustvo obitelji i prijatelja s epiduralnom analgezijom udvostručuje njen odabir. Ustanovljeno je da katastrofiziranje boli nije povezano s primjenom epiduralne analgezije. Nedostatak povezanosti između katastrofiziranja boli i primjene epiduralne analgezije je možda prouzročen ambivalentnim stavom prema epiduralnoj analgeziji u stanju katastrofiziranja boli. Katastrofiziranje boli je nedvojbeno povezano sa strahom da rodna bol može osobu shrvati. Postoji i strah od boli izazvane iglom pri davanju epiduralne analgezije.

Mnogi kliničari smatraju da je učinkovito ublažavanje boli za vrijeme poroda odlučujući čimbenik majčinog zadovoljstva porodom. Međutim, ženin osjećaj zadovoljstva porodom mijenja se ovisno o vremenu koje je proteklo od poroda do trenutka davanja procjene. Na osnovi analize radova iz

literature o odnosu između uporabe analgezije u porodu i majčinog zadovoljstva Hodnett (15) je zaključio da ublažavanje boli nema glavnu ulogu u ukupnom majčinom zadovoljstvu s doživljajem poroda. Čimbenici povezani s povećanim majčinim zadovoljstvom temeljili su se na kvaliteti odnosa sa zdravstvenim djelatnicima i mjeri u kojoj su roditelje mogle sudjelovati pri donošenju odluka za vrijeme poroda. Istraživanjem je utvrđeno da žene daju prednost porodu kod kuće uz pomoć liječnika kojeg osobno poznaju.

Majčino traženje carskog reza ne bi smjelo biti motivirano nedostatkom učinkovitosti upravljanja s boli. To ukazuje na insuficijentnost prenatalne skrbi i edukacije trudnica, kako od opstetričara, tako i anesteziologa. Međutim, stopa carskih rezova na zahtjev nije samo odraz razine prenatalne skrbi, već predstavlja povezanost okolnosti i stavova, te je odraz kulturoloških nazora pri donošenju odluke za carski rez. Kulturološka vjerovanja i običaji utječu na percepcije i želje glede trudova i poroda. Unutar nekih kultura različiti su običaji a postoje i određeni obredi povezani s vaginalnim porodom. Dok jedni smatraju da je aktivno sudjelovanje u procesu trudova i poroda važno iskustvo sa značajnim psihološkim dobrobitima, prema drugima manja je važnost specifičnosti poroda te smatraju da se vrijednost kontroliranja procesa rađanja očituje u mogućnosti izvršenja carskog reza na zahtjev.

SMJERNICE DEKLARACIJA I KODEKSA MEDICINSKE ETIKE TE ZAKONSKI PROPISI O PITANJU CARSKOG REZA NA ZAHTJEV

U Deklaraciji o liječničkoj autonomiji Europskog foruma liječničkih udruga (EFMA) i WHO (EUR/OO/5016633/6) (16) od 16. veljače 2000., u točki 10. navodi se da liječnik mora imati strukovnu autonomiju da donosi kliničke odluke o skrbi pacijenta. Prethodno je u točki 2. objašnjeno da je pod pojmom skrbi pacijenta obuhvaćena prevencija, dijagnoza liječenja i rehabilitacija. Povjerenje koje društvo ima u liječnike zaslužuje da mu se dodijeli strukovna autonomija u najboljem interesu pacijenta.

Svjetska liječnička udruga (WMA) je 2001. godine u Edinburghu donijela Deklaraciju o pravima liječnika (17). Sve veća razlika između mogućih i dostupnih terapijskih postupaka dovela je do stanja da na rad liječnika utječu ekonomska i politička razmatranja, a to je rizično za autonomiju liječnika. Nestvarna očekivanja i zahtjevi u odnosu na ono što medicina može i što treba napraviti mogu uvjetovati medicinske postupke koji mogu biti stručno

neopravdani. Liječnici moraju objaviti mogućnosti rada, ali i rizike određenih postupaka liječenja. Upravo u namjeri da se osigura mogućnost liječnika da svladava negativne ili štetne posljedice liječenja, potrebno je osigurati kliničku neovisnost i stručni integritet liječnika. WMA preporuča pravo liječnika na odgovarajuću emocionalnu i zakonsku podršku u takvim slučajevima.

Barcelonska deklaracija o pravima majke i novorođenčeta (*World Association of Perinatal Medicine. Declaration of Barcelona on the Rights of Mother and Newborn*) (18) je prvi dokument učinjen na osnovi kriterija reprodukcije zdravlja. Prema odredbama navedene Deklaracije vlada svake države treba svakoj ženi omogućiti odgovarajuću zdravstvenu skrb bez nepotrebne opasnosti. Tijekom zdravstvene skrbi u trudnoći treba poštovati različitost kultura i svjetonazora. Svaka žena ima pravo dobiti sva saznanja o tehničkim postupcima i napretcima koji se primjenjuju u trudnoći i porodu. Ta deklaracija dobro obuhvaća brojne probleme vezane za majčinstvo, ali ni u jednoj točki deklaracije nema riječi o tome da majka zbog bilo kojeg razloga odlučuje o načinu vođenja poroda.

Povjerenstvo za etičke aspekte humane reprodukcije i zdravlje žena FIGO (*The FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health*) dalo je smjernice za carski rez iz nemedicinskih razloga (19). Naglašava se zabrinutost liječnika cijeloga svijeta zbog porasta stope carskih rezova. Tome su pridonijeli brojni čimbenici, i to medicinski, pravni, psihološki, socijalni i materijalni. Napori koji se poduzimaju za smanjenje toga zahvata za sada ne daju pozitivne rezultate. Liječnik nije obvezan učiniti zahvat koji nema medicinske prednosti. Dobro je poznato da je vaginalni porod daleko sigurniji za majku i dijete. Liječnik je odgovoran da obavijesti i savjetuje ženu. Očito je da nema dobrobiti, a niti etičkog opravdanja za carski rez iz nemedicinskih razloga, zaključci su FIGO-povjerenstva.

U Kodeksu medicinske etike i deontologije Hrvatske liječničke komore (20) u članku 2. koji se odnosi na obveze prema pacijentu u točki 4. regulirano je da će se *poštovati pravo duševno sposobnog i svjesnog pacijenta da dobro obaviješten slobodno prihvati ili odbije pojedinog liječnika, odnosno preporučenu liječničku pomoć*. Točka 6. određuje *liječnik će predlagati i provoditi samo one dijagnostičke postupke koji su nužni za pouzdanu dijagnozu te samo ono liječenje koje je u skladu s provjerenim spoznajama suvremene medicinske znanosti*. Točkom 7. proklamira se da *u svojem postupku s pacijentom liječnik će postupati ekonomično, sukladno racionalnoj medicinskoj praksi*.

S kliničkog stajališta pitanje priziva savjesti liječnika najčešće se povezuje s (ne)obavljanjem pobačaja, a rjeđe s carskim rezom na zahtjev. Posezanje za prizivom savjesti najmanje je poželjno kada je porod već započeo, jer to ukazuje na to da nisu dostatno učinjene sve predradnje u prenatalnoj skrbi odnosno da trudnica nije ni informirana niti educirana da je carski rez kirurški zahvat za koji treba postojati medicinska indikacija i koji je popraćen s većim rizicima od vaginalnog poroda.

Prema preporukama Kodeksa medicinske etike i deontologije (20) u članku 2. točki 15. regulirano je da *liječnik ima pravo na priziv savjesti, ako time ne uzrokuje trajne posljedice za zdravlje ili ne ugrozi život pacijenta*. Pritom o svakoj odluci mora pravodobno obavijestiti pacijenta te ga uputiti drugom liječniku iste struke.

Smatra se da je pravom na samoodlučivanje bolesnika u ostvarivanju zdravstvene zaštite naš zakonodavac našao pravu mjeru između dvije oprečne krajnosti – volja bolesnika je vrhovni zakon (*voluntas aegroti suprema lex*) i dobro pacijenta je vrhovni zakon (*salus aegroti suprema lex*) (21). U svakodnevnoj praksi, osobito ako je zahvat iz nemedicinskih razloga kao carski rez, teško se nalazi rješenje između tih krajnosti. «Volja» trudnice da se učini carski rez koji nema medicinsku indikaciju ne znači da je to za njeno dobro. Prihvatanjem zahtjeva trudnice u takvoj situaciji, liječniku ostaju brojne moralne i etičke dileme ako zahvat protekne u redu. Nažalost, ako je zahvat popraćen morbiditetom ili čak mortalitetom tada uz etičke dileme dolaze u razmatranje i pravni propisi.

Odredbom članka 19. Zakona o liječništvu (22) utvrđuje se pravo pacijenta na informiranost i samostalno odlučivanje, dok prema članku 20. stavak 1. navodi se da zbog svojih etičkih, vjerskih ili moralnih nazora, odnosno uvjerenja liječnik ima pravo pozvati na priziv savjesti te odbiti provođenje dijagnostike, liječenja i rehabilitacije pacijenata, ako se to ne kosi s pravilima struke te ako time ne uzrokuje trajne posljedice za zdravlje ili ne ugrožava život pacijenta. Člankom 6. Zakona o zaštiti prava pacijenata (23) propisuje se pravo pacijenta na obaviještenost i pravo na prihvaćanje ili odbijanje pojedinoga dijagnostičkog, odnosno terapijskog postupka. Iz dikcije navedene odredbe ne proizlazi da pacijent ima pravo predlaganja dijagnostičkog ili terapijskog postupka.

ZAKLJUČAK

Zdravstveni sustav zbog svoje složene prirode i iznimnog značenja nameće visoke zahtjeve svim čimbenicima koji na bilo koji način u njemu sudjeluju. Zdravstveni sustav nije *corpus separatum* već jedna od djelatnosti od općeg (javnog) interesa. Naš je saznajni stav da nas sažimanje izloženih razmatranja o bioetičkim i pravnim pitanjima vezanim uz carski rez na zahtjev dovodi do zaključka:

1. Odluke za carski rez na zahtjev nisu u skladu sa smjericama deklaracija i Kodeksom medicinske etike i deontologije, nema dobrobiti a ni legislativne osnove za taj zahvat. Trudnica ne može predložiti vrstu liječničkog ili operativnog postupka.
2. Uz današnje mogućnosti analgezije u porodu, porodna bol nije razlog da bi liječnik udovoljio takvom zahtjevu.
3. Ako se, međutim, potvrdi dijagnoza tokofobije, odnosno stanja katastrofiziranja boli, prema nekim autorima to je pravomoćna medicinska indikacija za elektivni carski rez.
4. Uza sve etičke smjernice i insuficijentne zakonske propise ostaje otvoreno pitanje može li i koji zahtjev majke (bez nalaza psihijatra) da se učini carski rez zbog porodne boli legislativno opravdati njegove eventualne posljedice.
5. Naša izlaganja ukazuju na određene probleme u vezi s carskim rezom na zahtjev zbog porodne boli što je nametnulo potrebu da se na taj problem ukaže.

LITERATURA

1. Penna L, Arulkumaran S. Cesarean section for non-medical reasons. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 399-409.
2. Frković A. Bioetika u kliničkoj praksi. Zagreb: Pergamena, 2006, 147-60.
3. National institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Cesarean delivery on maternal request. March 27-29, 2006. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1386-97.
4. Dražančić A. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2006. godini. *Gynaecologia et Perinatologia* 2007; 16 (Suppl 2):1-21.
5. Berger M. Porodiljske operacije. U: Milošević B, Dekaris M. Porodiljstvo. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga, 1966, 495-6.

6. Weaver JJ, Statham H, Richards M. Are there «unnecessary» cesarean sections? Perceptions of women and obstetricians about cesarean sections for nonclinical indications. *Birth* 2007; 34: 32-41.

7. Dražančić A. Bolesnik. Prava i obveze u porodništvu. U Bakran I, Ivanišević G, ur. Bolesnik: Prava i obveze. Zagreb: Interprint. 2005, 34-44.

8. Beauchamp T L. Načela u bioetici. Društ istraž 1966; 23-24: 533-4.

9. Beauchamp T L. Childress J. Principles of biomedical ethics, 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001.

10. Mangoni RD. É ammissibile il taglio cesareo a «richiesta»? *Minerva Ginecol* 2000; 52: 269-73.

11. Bergeron V. The ethics of cesarean section on maternal request: a feminist critique of the American college of obstetricians and gynecologists position on patient-choice surgery. *Bioethics* 2007; 21: 478-87.

12. Bartolek D, Šakić K, Bartolin V. Bezbolni porod. *Medix* 2004; 54/55: 133-4.

13. Turner JA, Aaron LA. Pain-related catastrophizing. What is it? *Clin J Pain* 2001; 17:65-71.

14. Van den Bussche E, Crombez B, Eccleston C, Sullivan MJL. Why women prefer epidural analgesia during childbirth: The role of beliefs about epidural analgesia and pain catastrophizing. *Eur J Pain* 2007; 11: 275-82.

15. Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5 Suppl Nature) : S160-172.

16. European Forum of Medical Association and WHO. 2000. <http://www.nil.org.pl/xml/nil/wladze/str sad/etyk zagran/deklaracija>.

17. World Medical Association. Declaration of Edinburgh. 2001. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

18. World Association of Perinatal Medicine. Declaration of of Barcelona on the Rights of Mother and Newborn. 5th World Congress of Perinatal Medicine. Barcelona, 23-27 September, 2001. Barcelona: World Association of Perinatal Medicine 2001; 4-6.

19. The FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. London: International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2006; 55-6.

20. Kodeks medicinske etike i deontologije. Narodne novine, br. 55/08.

21. Bošković Z. Prava i dužnosti građana u ostvarivanju zdravstvene zaštite. *Pravo u gospodarstvu* 2000; 39: 480-94.

22. Zakon o liječništvu. Narodne novine, br. 121/03.

23. Zakon o zaštiti prava pacijenata. Narodne novine, br. 169/04.

S U M M A R Y

CESAREAN SECTION ON REQUEST BECAUSE OF LABOR PAIN - BIOETHICAL AND LEGAL VIEWS

A. FRKOVIĆ and Z. BOŠKOVIĆ

Non-medical reasons that influence the decision to perform cesarean section are the subject of numerous medical and bio-ethical debates. The questions to be answered are: can a pregnant woman demand cesarean section based on her right to make decisions, i.e. on patient rights? Do such a request and permission given by the woman justify the physician to perform the procedure without clear medical indication, knowing that cesarean section is associated with higher maternal morbidity and mortality rate than vaginal delivery? Among the numerous reasons stated by pregnant women or their families when demanding cesarean section, this paper is focused on labor pain. The experience of pain during delivery is the result of many complex physiologic and psychosocial factors that act on the woman's personal interpretation of the nociceptive delivery stimuli. A mother's request for cesarean section should not be motivated by the lack of efficiency of pain management. Such motivation points to inadequate prenatal care and patient education offered by the obstetrician and anesthesiologist. Decisions to perform cesarean section upon request are not in accordance with the guidelines of declarations and codes of medical ethics, and have no legal basis in our country.

Key words: cesarean section on request, labor pain, bioethics, law

KROMOSOM Y: OD EVOLUCIJE DO FORENZIKE

BRANKA GRŠKOVIĆ i GORDAN MRŠIĆ

*Centar za forenzična ispitivanja, istraživanja i vještačenja "Ivan Vučetić",
Ravnateljstvo policije, Ministarstvo unutarnjih poslova, Zagreb, Hrvatska*

Prije otprilike 300 milijuna godina, kromosomi X i Y bili su pravi homolozi, slične veličine i genskog sadržaja. Tijekom vremena, delecije na kromosomu Y dovele su do smanjenja njegove veličine na otprilike 60 Mb. Značajna homologija u slijedu s X kromosomom još uvijek postoji. Kromosom Y ima najmanji broj gena od ostalih kromosoma, većinom je građen od heterokromatina, a geni koji se nalaze na njemu važni su u spolnoj diferencijaciji (gen za SRY, od engl. *Sex-determining Region on the Y*, koji jedini određuje muški spol). Kromosom Y sadrži dvije pseudoautosomne regije na krajevima svakog kraka, gdje je moguća rekombinacija s X kromosomom za vrijeme spermatogeneze. Eukromatin koji sadrži funkcionalne gene i transkripcijski inertan heterokromatin tvore nerekombinirajuću regiju Y kromosoma koja čini 95% kromosoma Y. Ista je prisutna samo u muškaraca te se nasljeđuje s oca na sina nepromijenjena, a bogata je polimorfnim ponavljajućim elementima, mikrosatelitnom i minisatelitnom DNA. Kratki ponavljajući slijedovi (STR od engl. *Short Tandem Repeat*) smješteni na nerekombinirajućoj regiji Y kromosoma nasljeđuju se kao skup vezanih haplotipova. Analiza polimorfnih STR biljega Y kromosoma u forenzici važna je za potrebe identifikacije nestalih osoba, utvrđivanje očinstva te identifikaciju muških DNA profila u miješanim tragovima, kod azoospermičnih osoba te muškaraca s manjkom amelogenina.

Ključne riječi: kromosom Y, nerekombinirajuća regija, gen za SRY, područje azoospermije, kratki uzastopno ponavljajući slijedovi, forenzika

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branka Gršković, dipl. inž. molekularne biologije
Centar za forenzična ispitivanja, istraživanja i vještačenja "Ivan Vučetić"
Ravnateljstvo policije, Ministarstvo unutarnjih poslova
Ilica 335
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 3788 231; faks: 01 3788 051
E-pošta: bgrskovic@mup.hr

UVOD

Prije otprilike 300 milijuna godina ljudski kromosomi X i Y nastali su od zajedničkog pretka, autosoma (1,2). Tijekom vremena delecije na kromosomu Y dovele su do smanjenja njegove veličine na 60 Mb. Kromosom Y puno je manji od kromosoma X i čini samo oko 2-3% haploidnog genoma, a većinom se sastoji od ponavljajućih slijedova. Unatoč svemu, još uvijek postoji značajna homologija u slijedu s kromosomom X. Kromosom Y sadrži dvije pseudoautosomne regije (PAR, od engl. *Pseudoautosomal Region*) na krajevima svakog kraka, gdje je moguća rekombinacija s kromosomom X za vrijeme spermatogeneze, jer se homologni geni na tom području nalaze i na kromosomu X. Pseudoautosomne regije, PAR1 i PAR2 su homologni slijedovi nukleotida prisutni na kromosomima X i Y. PAR1 duljine je 2,6 Mb, a prisutna je na kratkim krakovima kromosoma X i Y (3, 4). Svi poznati geni koji se nalaze unutar te regije ne podliježu inaktivaciji

kromosoma X. PAR2 se nalazi na krajevima dugih krakova, puno je kraća i proteže se oko 320 kb (5). Pokazuje nižu učestalost sparivanja i rekombinacije od PAR1 i nije neophodna za plodnost (6-8).

Većinu kromosoma Y, oko 95%, čini nerekombinirajuća regija. Nerekombinirajuća regija kromosoma Y ne podliježe rekombinaciji s kromosomom X tijekom mejoze, stoga dolazi do propadanja kromosoma Y, što se tiče i veličine i genskog sadržaja u odnosu na kromosom X (9). Može se pretpostaviti da je kromosom Y izgubio gene koje je nekoć dijelio s kromosomom X, a proračunati gubitak iznosio je pet gena na svaki milijun godina (10,11).

NEREKOMBINIRAJUĆA REGIJA

KROMOSOMA Y

Eukromatin i transkripcijski inertan heterokromatin čine nerekombinirajuću regiju kromosoma Y.

Eukromatin se proteže duljinom oko 23 Mb i uključuje 8 Mb kratkog kraka (Yp) te 14,5 Mb dugog kraka (Yq). Heterokromatin uključuje veliki blok sljedova u području centromera (12). Osim centromernog heterokromatina poznato je da kromosom Y sadrži i drugi, puno duži heterokromatinski blok dužine oko 40 Mb koji je smješten na distalnom dijelu dugog kraka. Treći heterokromatinski blok dužine je 400 kb, a sastoji se od 3000 uzastopnih ponavljanja od 125 pb. Zanimljivo je da navedeni blok prekida eukromatinska područja proksimalnog Yq. Preostala dva heterokromatinska bloka također sadrže veliku količinu uzastopno ponavljajućih sljedova.

Nerekombinirajuća regija kromosoma Y sadrži 156

transkripcijskih jedinica. Svih 156 transkripcijskih jedinica nalazi se na eukromatinskim sljedovima, od kojih je 78 kodirajućih odgovorno za sintezu 27 proteina, a preostalih 75 je nekodirajućih. Većina gena nerekombinirajuće regije može se podijeliti u dvije osnovne funkcionalne skupine, geni koji su izraženi u većini organa te geni čiji je izražaj ograničen na testise (13).

Gotovo sve eukromatinske regije spadaju u tri klase, transpozicijski sljedovi kromosoma X, X-degenerirana regija i regije amplikona (tablica 1) (2). Nedavno su opisana četiri dodatna eukromatinska sljedova s eukromatin/heterokromatin tranzicijskih regija Yp11.2/Yp11.1, Yq11.1/Yq11.21, Yq11.23/Yq12 te Yq12/PAR2 (14).

Tablica 1.

Tri klase eukromatinskih sljedova nerekombinirajuće regije kromosoma Y

Vrsta sljedova	Obilježja sljedova	Evolucijsko podrijetlo	Rasprostranjenost	Duljina (Mb)	Broj gena	Broj nekodirajućih transkripcijskih jedinica	Nukleotidi u raspršenim ponavljanjima (%)
Transpozicijski sljedovi kromosoma X	99% identičnosti s kromosomom X	Jedna transpozicija s kromosoma X	2 bloka na Yp	3,4	2	0	60
X-degenerirana regija	Geni u jednoj kopiji ili homolozi pseudogena X-vezanih gena	Relikti drevnih autosoma od kojih su evoluirali kromosomi X i Y	8 blokova na Yp i Yq	8,6	16	4	57
Regija amplikona	Duljina sljedova slična ostalim NRY sljedovima	Podrijetlo s različitih izvora, iza čega su umnoženi	7 blokova na Yp i Yq	10,2	60 (u 9 obitelji) izraženi većinom ili samo u testisima	74 (9 u jednoj kopiji; 65 u 15 obitelji) izraženi većinom ili samo u testisima	36

TRANSPOZICIJSKI SLJEDOVI KROMOSOMA X

Transpozicijski sljedovi kromosoma X pokazuju 99% identičnosti u sljedovima nukleotida sa sljedovima DNA na Xq21. Ime su dobili jer je njihovo prisustvo u ljudskoj nerekombinirajućoj regiji posljedica masivne transpozicije X-Y koja se desila prije otprilike 3-4 milijuna godina (15). Inverzija unutar kratkog kraka nerekombinirajuće regije dijeli transpozicijski X blok na dva segmenta koji se međusobno ne dodiruju. Transpozicijski sljedovi kromosoma X ne sudjeluju u krosingoveru tijekom mejoze, čime se razlikuju od pseudoautosomnih

sljedova koji se nalaze na telomernim regijama kromosoma X i Y u ljudi. Unutar tih sljedova, dužine 3,4 Mb, pronađena su samo dva gena, od kojih oba imaju svoje homologe na Xq21. Oni pokazuju najmanje gena od navedenih triju klasa eukromatina, kao i najviše raspršenih ponavljajućih elemenata. Dugi raspršeni nuklearni elementi 1 (LINE1, od engl. *Long Interspersed Nuclear Element 1*) čine 36% od svih transpozicijskih sljedova kromosoma X (16, 17). Relativno mali broj gena i visoka učestalost ponavljanja također su karakteristični za homologni blok sljedova na Xq21. Preostali dio ove regije popunjen je s Alu te retroviralnim elementima.

X-DEGENERIRANA REGIJA

X-degenerirana regija sastoji se od gena u jednoj kopiji ili homologa pseudogena koji pokazuju 60% i 96% identičnosti u slijedu nukleotida s njihovim X-vezanim homologima. Pojavljuje se u obliku 8 blokova koji se nalaze na dugom i kratkom kraku kromosoma Y, a ukupne su duljine 8,6 Mb. Gen za SRY uključen je u tu regiju prije otprilike 300 milijuna godina. Proteinski produkt gena za SRY spada u skupinu čimbenika transkripcije. Gen za SRY je gen okidač razvoja testisa. U ljudi, X-degenerirani sljedovi raspoređeni su duž oba kraka kromosoma Y, a na određenim mjestima isprekidani su velikim blokovima amplikona, heterokromatina i drugim sljedovima. Poznato je da velike inverzije blokiraju rekombinaciju. Inverzija veličine 3,4 Mb ima male posljedice na mušku specifičnu regiju kromosoma Y, koja nije uključena u krosingover s kromosomskim homologom (18). Za razliku od sljedova amplikona, X-degenerirani sljedovi ne podliježu rekombinaciji, stoga su isti najpodložniji gubitku genetičkog materijala. Podsjetnik na gene koji su nekada postojali na kromosomu Y nalaze se na X-degeneriranim regijama, koje su nekoć bile identične u slijedu s kromosomom X dok nije došlo do divergencije (2).

REGIJE AMPLIKONA

Regije amplikona pokazuju najveći sadržaj gena. Sastoje se od sljedova duljine 10-100 kb koji su 99,9% identični drugim sljedovima nerekombinirajuće regije kromosoma Y. Amplikoni su duge ponavljajuće jedinice nerekombinirajuće regije. Organizirani su u obliku sedam blokova, a raštrkani su duž eukromatinskog područja na dugom kraku i proksimalnog dijela kratkog kraka, zajedničke duljine 10,2 Mb.

Najnaglašenije strukturno obilježje regija amplikona Yq su osam velikih palindroma (2). U svakom od osam palindroma, Yq krakovi su simetrični i identični u slijedu 99,94-99,997%. Duljina palindroma iznosi 9 kb do 1,45 Mb. Svaki od palindroma sadrži središnju razmaknicu duljine 2-170 kb. Palindrom P1 duljine 2,9 Mb osobito je zanimljiv, ne samo zbog identičnosti krakova već zbog činjenice da nosi još dva palindroma P1.1 i P1.2. P1.1. i P1.2. duljine su 24 kb (19). Ukupna duljina svih osam palindroma iznosi 5,7 Mb. Šest od osam palindroma nosi gene čiji je izražaj ograničen na testise.

Regije amplikona Yp i Yq sadrže pet parova široko rasprostranjenih ponavljanja u obrnutoj orijentaciji

čija duljina ponavljanja iznosi 62-298 kb. Tri od pet ponavljanja u obrnutoj orijentaciji (IR, od engl. *Inverted Repeats*) IR1, IR2 i IR3 identična su u slijedu 99,66-99,95%. Inverzija ponavljanja IR3 smještenog na Yp, vjerojatno je posljedica molekularno-evolucijskog događaja u kojem je došlo do cijepanja transpozicijskih sljedova kromosoma X u dva segmenta koji se ne dodiruju. Regije amplikona Yp i Yq sadrže raznolike duge ponavljajuće sljedove. Najznačajniji među njima su NORF klasteri odn. klasteri bez dugog otvorenog okvira čitanja (NORF, od engl. *No long Open Reading Frame*) duljine 622 kb, čiju osnovu čini ponavljajuća jedinica duljine 2,48 kb. Iako je konsenzus slijed tog ponavljanja lako utvrditi, pojedinačni ponavljajući sljedovi razlikuju se od konsezus slijeda 14-20%. NORF sljedovi nose veliku raznolikost nekodirajućih transkripcijskih jedinica, uključujući TTTY1, TTTY2, TTTY6, TTTY7, TTTY8, TTTY18, TTTY19, TTTY21 i TTTY22 obitelji. Oba lanca NORF slijeda se prepisuju, a 3' krajevi TTTY1 i TTTY2 transkripata su komplementarni.

Testis specifični protein (TSPY, od engl. *Testis-Specific Protein, Y-encoded*) kodiran je TSPY sljedovima duljine 700 kb koji se nalaze na Yp. Osnovu tih sljedova čini ponavljajuća jedinica od 20,4 kb (20). Za razliku od svuda prisutnog izražaja većine X-degeneriranih gena, geni amplikona i transkripcijske jedinice pokazuju ograničeni izražaj, specifično u testisima. Geni amplikona nastali su tijekom triju konvergentnih procesa, umnažanjem X-degeneriranih gena, transpozicijom i umnažanjem autosomnih gena te retrotranspozicijom i umnažanjem autosomnih gena. Svaki od tako nastalih gena je umnožen, a pojedini i do 35 puta. S obzirom da navedeni geni nisu održali integritet putem rekombinacije, njihov integritet ostao je očuvan u procesu genske konverzije. Ako dođe do greške tijekom procesa genske konverzije dolazi do delecija dijelova DNA. Navedene delecije prepoznate su kao uzrok neplodnosti u muškaraca.

EUKROMATIN/HETEROKROMATIN TRANZICIJSKE REGIJE

Do danas su opisane četiri eukromatin/heterokromatin tranzicijske regije Yp11.2/Yp11.1, Yq11.1/Yq11.21(21), Yq11.23/Yq12 te Yq12/PAR2 (14) koje čine posebnu skupinu dupliciranih sljedova u segmentima koji nisu palindromi. Poznato je da su regije na kromosomima koje sadrže duplicirane sljedove u segmentima podložne reorganizaciji genoma. Upravo su one informativne za praćenje evolucijskih zbivanja na određenom kromosomu.

DUPLIKACIJE U SEGMENTIMA

Duplikacije u segmentima su eukromatinski dijelovi DNA prisutni na dva ili više mjesta u ljudskom genomu koji su identični u slijedu 90% i duljine su ≥ 1 kb (22). U početku su duplikacije bile prepoznate kao specijalna obilježja pericentromernih regija (23), ali njihova rasprostranjenost unutar subtelomernih i raspršenih regija utvrđena je analizom kompletnog genoma (24). Najmanje 5% ljudskog genoma sastoji se od dupliciranih regija (25, 26). Mnogobrojne studije pokazale su povezanost između smještaja duplikacija u segmentima i područja nestabilnosti u genomu (27-31). Od svih kromosoma, kromosom Y ima najveći udio duplikacija u segmentima (19, 32, 33).

GEN ZA SRY

Najpoznatiji gen kromosoma Y je gen za SRY koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma Y, Yp11 i esencijalan je za razvoj testisa (34). Gen za SRY ima samo jedan ekson duljine 669 pb (35). Proteinski produkt gena za SRY je čimbenik transkripcije koji se sastoji od 220 aminokiselina, a pripada u pokretnu skupinu DNA vezanih proteina. Translokacija dijela kromosoma Y koji sadrži ovaj gen ima za posljedicu nastanak XX muškaraca.

AZF PODRUČJE

Na dugom kraku kromosoma Y, Yq11 nalazi se lokus čimbenika azoospermije (AZF od engl. *AZooSpermic Factor*) (36). Delecije dugog kraka kromosoma Y povezane su s muškom neplodnošću. AZF područje kromosoma Y podijeljeno je na potpodručja AZFa, AZFb i AZFc.

AZFA POTPODRUČJE

AZFa se nalazi na području kromosoma Y koje sadrži gene prisutne u jednoj kopiji. Do danas je na tom području opisano nekoliko delecija (36,37). Prvi gen koji je identificiran na AZFa potpodručju, za koji se utvrdilo da ne postoji u neplodnih muškaraca bio je gen za ubikvitin specifičnu proteazu (USP9Y, od engl. *Ubiquitin-Specific Protease 9, Y chromosome*) (38,39). Gen za USP9Y izražen je u različitim tkivima, a ne samo u testisima (38). Homolog gena za USP9Y na kromosomu X ne podliježe inaktivaciji kromosoma X. Gen za USP9Y smješten je na kromosomima Yp11.2 i Xp11.4. Isti gen zauzima više od polovine AZFa potpodručja, a u većine neplodnih muškaraca nedostaje upravo taj

dio navedenog područja. Još jedan gen, vrlo važan za spermatogenezu koji je smješten unutar ovog potpodručja, je mrtva kutija na Y (DBY, od engl. *Dead Box on Y*) (40). Delecije toga gena učestalije su od gena za USP9Y čiji je izražaj isto specifičan za testise. Točna uloga navedenih gena još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (39).

AZFB POTPODRUČJE

Delecije AZFb potpodručja učestalije su nego AZFa, ali prisutne su u malom postotku u azoospermičnih osoba (36, 40, 41). Gen za RNA vezni motiv kromosoma Y (RBM Y, od engl. *RNA-Binding Motif on Y*), pripada obitelji gena koja je prisutna u velikom broju kopija, a uključuje 30-40 članova i nekoliko pseudogena (43, 44). Geni i pseudogeni za RBMY podijeljeni su u šest obitelji, RBMY1-Y6. Najzastupljenija obitelj je RBMY1 koja sadrži sedam različitih gena, a isti se međusobno razlikuju u veličini od 1-7 pb (45, 46). Delecije nekih genskih članova RBMY obitelji u AZFb potpodručju povezane su s nas tankom azoospermije ili oligospermije (39).

AZFC POTPODRUČJE

Gen uklonjen kod azoospermije (DAZ, od engl. *Deleted in AZoospermia*) vrlo je važan gen AZFc potpodručja. Analizom slijeda gena za DAZ utvrđeno je da je tijekom evolucije primata došlo do transpozicije autosomnog gena na kromosom Y (47). Iako se u početku predmnijevalo da je gen za DAZ prisutan samo u jednoj kopiji, kasnije je utvrđeno da se mnogobrojne kopije istog nalaze kao klaster u AZFc potpodručju te da su međusobno više od 99% identične u slijedu. Gen za DAZ pripada obitelji gena koja ima tri člana, a svi su izraženi u spermatogonijama. Proteinski produkti tih gena sadrže konzervirane RNA-vezne motive i jedinstveno DAZ ponavljanje. Proteinski produkt gena za DAZ je testis specifični protein koji sadrži RNA-vezni motiv od 24 aminokiseline zastupljen u 8-24 kopija, poznat kao „DAZ ponavljanje“ (48). Tri kopije gena za DAZ, DAZ1, DAZ2 i DAZ3 su funkcionalne (49). Broj kopija gena za DAZ varira od osobe do osobe, a do danas nije utvrđeno kako broj kopija utječe na spermatogenezu (39). Male delecije gena za DAZ prisutne su u muškaraca s blagom oligospermijom (50). Delecije gena za DAZ ne utječu na sazrijevanje spermatozoida već imaju za posljedicu postupno smanjenje zrelih spermatozoida (51). Delecije pri kojima dolazi do gubitka gena za DAZ1 i DAZ2 čini se da su povezane s nepravilnom spermatogenezom.

genezom, za razliku od gena za DAZ3 i DAZ4 (52). Vjeruje se da gen za DAZ ima ulogu u najranijim fazama spermatogeneze ili čak ranije u održavanju populacije zametnih stanica.

STR

STR su polimorfni, a sastoje se od sljedova duljine 2-7 pb koji se ponavljaju određeni broj puta na specifičnim genskim lokusima. STR se nazivaju često i mikrosatelitna DNA. Mikrosatelitna DNA čini 3% ukupnog ljudskog genoma. Proučavanjem STR lokusa ustanovljeno je da se broj ponavljanja određenog STR slijeda razlikuje od osobe do osobe čime je mogući identificirani njihov genetički profil. STR su raspršeni po ljudskom genomu i ponavljaju se svakih 20 kb, a važno obilježje je i njihova raznolikost zbog koje imaju sve veću primjenu u genskom mapiranju, populacijsko-genetičkim studijama, evoluciji, forenzici te prenatalnoj dijagnostici.

STR BILJEZI KROMOSOMA Y U FORENZICI

Važna obilježja STR biljega u forenzici su visoka učestalost heterozigotnosti, jasan broj ponavljanja, lako razlikovanje alela te jednostavno umnažanje. Veliki broj informativnih polimorfnih STR biljega kromosoma Y dostupan je za forenzične i populacijske studije (53). Nerekombinirajuća regija kromosoma Y prisutna je samo u muškaraca te se nasljeđuje s oca na sina, a bogata je polimorfni ponavljajućim elementima, mikrosatelitnom i minisatelitnom DNA. STR biljezi smješteni na nerekombinirajućoj regiji kromosoma Y nasljeđuju se kao skup vezanih haplotipova. Poznato je da se haplotipovi mijenjaju isto kao i geni, odnosno podložni su mutacijama. Analizom haplotipova moguće je pratiti i podrijetlo određenih populacija ljudi.

Analiza polimorfnih STR biljega kromosoma Y u forenzici koristi se za potrebe identifikacije nestalih osoba, utvrđivanje očinstva te identifikaciju muških DNA profila u miješanim tragovima kao i u azoospermičnim osoba te muškaraca s manjkom amelogenina (54).

Analiza STR biljega kromosoma Y vrlo je uspješna u analizi miješanih tragova u slučajevima silovanja, jer je omogućena identifikacija muškog DNA profila čime je znatno olakšana njihova interpretacija, a osobito u onim slučajevima koji uključuju više od jednog muškarca (55). Jedna od vrlo važnih značajki je i utvrđivanje očinstva kod muškog djeteta u slučajevima gdje potencijalni otac nije dos-

tupan za testiranje. Upotrebom STR biljega kromosoma Y analiziraju se muški srodnici s očeve strane.

Učestalost mutacija na Y STR lokusima slična je autosomnim STR i iznosi $2,8 \times 10^{-3}$ (56). Do mutacija dolazi najčešće kada jedanaest ili više homogenih ponavljanja priliježe jedno uz drugo. Mutacije STR lokusa kromosoma Y imaju za posljedicu nastanak dodatnih alelnih varijanti zbog insercija velikih kromosomskih regija čime se mijenja broj ponavljanja na određenom STR lokusu. Dodatne alelne varijante STR lokusa kromosoma Y imaju veću učestalost od alelnih varijanti autosomnih STR. Do danas su opisane i duplikacije ili triplikacije STR lokusa kromosoma Y, osobito lokusa DYS19. Delecija amelogenina vrlo je rijetka u populaciji bjelaca, ali je prisutna u određenim etničkim skupinama (57).

Populacijsko-genetičke studije na kromosomu Y od izuzetne su važnosti kako bi se utvrdilo genetičku strukturu populacije. U studijama je bitno izabrati reprezentativan uzorak zdravih muških ispitanika koji nisu u srodstvu. Genetička struktura neke populacije utvrđuje se analizom učestalosti alela i haplotipova na polimorfni genskim lokusima koji su dovoljno diskriminativni. Nadalje, potrebno je utvrditi i ukupnu raznolikost haplotipova, raznolikost gena na svakom lokusu te broj različitih i jedinstvenih haplotipova. Izradbom populacijsko-genetičke studije stvara se baza podataka koja služi za izračun vjerojatnosti dijele li dvije ili više osoba koje nisu u srodstvu isti haplotip.

Do danas je objavljeno nekoliko populacijsko-genetičkih studija s ciljem utvrđivanja genetičke strukture populacije Hrvatske. Lovrečić i sur. proveli su studiju na uzorku od 101 muškog ispitanika iz zapadne Hrvatske koji nisu u srodstvu (58). Nakon analize devet polimorfnih STR lokusa kromosoma Y (DYS19, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS385 i YCAII) utvrđen je 91 različiti haplotip, od kojih je 84 jedinstven, a od tri najučestalija, samo jedan haplotip nije bio pronađen pretraživanjem referentne baze podataka Y STR haplotipova (YHRD, od engl. *Y-STR Haplotype Reference Database*) (59). Raznolikost lokusa bila je između 0,3564 kod lokusa DYS392 i 0,9085 kod lokusa DYS385. Na većini lokusa učestalosti alela bile su slične onima koje su objavljene za ostale europske populacije (60). Nadalje, Ljubković i sur. (61) definirali su genetičku strukturu kromosoma Y na uzorku od 166 muškaraca iz južne Hrvatske koji nisu u srodstvu. Analizirano je sedamnaest polimorfnih STR lokusa kromosoma Y (DYS456, DYS389I, DYS390, DYS389II, DYS458, DYS19, DYS385, DYS393,

DYS391, DYS439, DYS635, DYS392, GATAH4, DYS437, DYS438 i DYS448) pomoću komercijalnog seta AmpFISTR Yfiler. U studiji su pronađena 152 različita haplotipa, a ukupna raznolikost haplotipova iznosila je 0,997289 te je pronađen 141 jedinstveni haplotip (84,49%). Raznolikost lokusa bila je između 0,21292 kod lokusa DYS392 i 0,75546 kod lokusa DYS439. Poredbom rezultata objavljenih za južnu u odnosu na zapadnu Hrvatsku (58) utvrđene su značajne razlike za sve lokuse što se tiče učestalosti alela i raznolikosti lokusa. U preglednom radu o genetičkom nasljeđu Hrvata objavljeni su skupni podatci studije Baraća i sur. (62) u kojoj je na uzorku od 457 muškarca iz kontinentalne Hrvatske i 4 otoka (Krk, Brač, Hvar i Korčula) analizirano 16 polimorfizama jednog nukleotida (SNP, od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*) (M9, YAP, SRY₁₅₃₂, 92R7, SRY_{8299/4064}, 12f2, M20, M52, M70, M89, M124, M170, M201, M173 i M175) i 8 STR lokusa kromosoma Y (DYS388, DYS392, DYS19, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391 i DYS393) i podatci dobiveni analizom tri dodatna SNP biljega kromosoma Y (M78, M172 i P37) na uzorku od 451 muškarca (63). Rezultati istraživanja pokazali su da su najučestalije haplogrupe kromosoma Y u Hrvata I-P37 (41,7%) te R1a-SRY1532 (25%) ukazujući time na slavenske korijene Hrvata (63). Identifikacija nestalih osoba danas je vrlo važan dio forenzične analize osobito pri identifikaciji žrtava masovnih katastrofa. Sam proces proučavanja skeletnih ostataka nestalih osoba zasniva se na identifikaciji i određivanju uzroka i načina smrti. Za potrebe identifikacije može se koristiti i analiza polimorfni biljega kromosoma Y u slučajevima kada se mogu usporediti rezultati DNA analize iz uzoraka kostiju ili zubi i DNA analize nespornih uzoraka srodnika po muškoj liniji. Jedan od važnih primjera primjene polimorfni biljega kromosoma Y svakako je identifikacija triju osoba (fratri) od osamnaest koje su ekshumirane iz masovne grobnice u Zagvozdu iz Drugog svjetskog rata (64).

ZAKLJUČAK

U zadnjih nekoliko godine sve se više pozornosti obraća istraživanju kromosoma Y osobito na područjima forenzične genetike, antropologije i genealogije. Analiza Y STR haplotipova omogućena je polimorfni STR biljezima koje je odobrila forenzična i znanstvena zajednica. Danas se uključuje sve veći broj istraživačkih laboratorija kako bi svojim populacijsko-genetičkim studijama omogućili implementiranje podataka u referentnu Y STR bazu podataka.

LITERATURA

1. Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K. The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nat Rev Genet* 2001 ;2: 207-16.
2. Skaletsky HS, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ i sur. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; 423: 825-37.
3. Rappold GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet* 1993; 4: 315-24.
4. Graves JA, Wakefield MJ, Toder R. The origin and evolution of the pseudoautosomal regions of human sex chromosomes. *Hum Mol Genet* 1998; 13: 1991-6.
5. Freije D, Helms C, Watson MS, Donis-Keller H. Identification of a second pseudoautosomal region near the Xq and Yq telomeres. *Science* 1992; 258: 1784-7.
6. Kvaloy K, Galvagni F, Brown WR. The sequence organization of the long arm pseudoautosomal region of the human sex chromosomes. *Hum Mol Genet* 1994; 5: 71-8.
7. Li L, Hamer DH. Recombination and allelic association in the Xq/Yq homology region. *Hum Mol Genet* 1995; 11: 2013-6.
8. Kuhl H, Rottger S, Heilbronner H, Enders H, Schempp W. Loss of the Y chromosomal PAR2-region in four familial cases of satellited Y chromosomes (Yqs). *Chromosome Res* 2001; 3: 215-22.
9. Charlesworth B, Charlesworth D. The degeneration of Y chromosomes. *Phil Trans R Soc Lond B* 2000; 55: 1563-72.
10. Aitken RJ, Marshall Graves JA. The future of sex. *Nature* 2002; 415: 963.
11. Graves JA. The degenerate Y chromosome-can conversion save it? *Reprod Fertil Dev* 2004; 16: 527-34.
12. Schueler MG, Higgins AW, Rudd MK, Gustashaw K, Willard HF. Genomic and genetic definition of a functional human centromere. *Science* 2001; 294: 109-15.
13. Lahn BT, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 1997; 278: 675-80.
14. Kirsch S, Münch C, Jiang Z i sur. Evolutionary dynamics of segmental duplications from human Y-chromosomal euchromatin/heterochromatin transition regions. *Genome Res* 2008; 8 :1030-42.
15. Schwartz A, Chan DC, Brown LG i sur. Reconstructing hominid Y evolution: X-homologous block, created by X-Y transposition, was disrupted by Yp inversion through LINE-LINE recombination. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1-11.
16. Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
17. Venter JC, Adams MD, Myers EW i sur. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
18. Hughes JF, Skaletsky H, Pyntikova T i sur. Con-

servation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature* 2005; 437: 100-3.

19. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG i sur. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet* 2001; 29: 279-86.

20. Tyler-Smith C, Taylor L, Muller U. Structure of a hypervariable tandemly repeated DNA sequence on the short arm of the human Y chromosome. *J Mol Biol* 1988; 203: 837-48.

21. Kirsch S, Weiß B, Miner TL i sur. Interchromosomal segmental duplications of the pericentromeric region on the human Y chromosome. *Genome Res* 2005; 15: 195-204.

22. Eichler EE. Recent duplication, domain accretion and the dynamic mutation of the human genome. *Trends Genet* 2001; 11: 661-9.

23. Eichler EE, Budarf ML, Rocchi M i sur. Interchromosomal duplications of the adrenoleukodystrophy locus: A phenomenon of pericentromeric plasticity. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 991-1002.

24. Bailey JA, Yavor AM, Masa HF, Trask BJ, Eichler EE. Segmental duplications: Organization and impact within the current human genome project assembly. *Genome Res* 2001; 11: 1005-17.

25. Cheung VG, Nowak N, Jang W i sur. Integration of cytogenetic landmarks into the draft sequence of the human genome. *Nature* 2001; 437: 69-87.

26. Cheung VG, Estivill X, Khaja R i sur. Genome-wide detection of segmental duplications and potential assembly errors in the human genome sequence. *Genome Biol* 2003; 4: R25.

27. Ji Y, Eichler EE, Schwartz S, Nicholls RD. Structure of chromosomal duplicons and their role in mediating human genomic disorders. *Genome Res* 2000; 10: 597-610.

28. Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: The genomic basis of disease. *Hum Mol Genet* 2004; 11: 1-7.

29. Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD i sur. Segmental duplications and copy number variation in the human genome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 78-88.

30. Sharp AJ, Cheng Z, Eichler EE. Structural variation in the human genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 407-42.

31. Perry GH, Tchinda J, McGrath SD i sur. Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 8006-11.

32. Bailey JA, Gu Z, Clark RA i sur. Recent segmental duplications in the human genome. *Science* 2002; 297: 1003-7.

33. She X, Liu G, Ventura M i sur. A preliminary comparative analysis of primate segmental duplications shows elevated substitution rates and a great-ape expansion of intrachromosomal duplications. *Genome Res* 2006; 16: 576-83.

34. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS i sur. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-4.

35. Behlke MA, Bogan JS, Beer-Romero P, Page DC. Evidence that the SRY protein is encoded by a single exon on the human Y chromosome. *Genomics* 1993; 17: 736-9.

36. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S i sur. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933-43.

37. Brown GM, Furlong RA, Sargent CA i sur. Characterisation of the coding sequence and fine mapping of the human DFFRY gene and comparative expression analysis and mapping to the Sxrb interval of the mouse Y chromosome of the Dffry gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 97-107.

38. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22: 226-39.

39. Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 183-98.

40. Lahn BT, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 1997; 278: 675-80.

41. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D i sur. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998; 13: 2812-15.

42. Martinez MC, Bernabe MJ, Gomez E i sur. Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J Androl* 2000; 21: 651-55.

43. Ma K, Inglis JD, Sharkey A i sur. A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993; 75: 1287-95.

44. Prosser J, Inglis JD, Condie A i sur. Degeneracy in human multicopy RBM (YRRM), a candidate spermatogenesis gene. *Mamm Genome* 1996; 7: 835-42.

45. Chai NN, Salido EC, Yen PH. Multiple functional copies of the RBM gene family, a spermatogenesis candidate on the human Y chromosome. *Genomics* 1996; 45: 355-61.

46. Chai NN, Zhou H, Hernandez J i sur. Structure and organization of the RBMY genes on the human Y chromosome: transposition and amplification of an ancestral autosomal hnRNPG gene. *Genomics* 1997; 49: 283-89.

47. Saxena R, Brown LG, Hawkins T i sur. The DAZ gene cluster on the human Y chromosome arose from an autosomal gene that was transposed, repeatedly amplified and pruned. *Nat Genet* 1996; 14: 292-9.

48. Reijo R, Lee TY, Salo P i sur. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10: 383-93.

49. Saxena R, de Vries JW, Repping S i sur. Four DAZ

genes in two clusters found in the AZFc region of the human Y chromosome. *Genomics* 2000; 67: 256-67.

50. de Vries JW, Hoffer MJ, Repping S i sur. Reduced copy number of DAZ genes in subfertile and infertile men. *Fertil Steril* 2002; 77: 68-75.

51. Habermann B, Mi HF, Edelmann A i sur. DAZ (Deleted in AZoospermia) genes encode proteins located in human late spermatids and in sperm tails. *Hum Reprod* 1998; 13: 363-9.

52. Ferlin A, Tessari A, Ganz F i sur. Association of partial AZFc region deletions with spermatogenic impairment and male infertility. *J Med Genet* 2005; 42: 209-13.

53. deKnijff P, Kayser M, Caglia A i sur. Chromosome Y microsatellites: population genetics and evolutionary aspects. *Int J Legal Med* 1997; 110: 134-40.

54. Budowle B, Sinha S, Lee HS, Chakraborty R. Utility of Y-chromosome STR haplotypes in forensic applications. *Forensic Sci Rev* 2003; 15(2): 53-64.

55. Prinz M, Boll K, Baum H, Shaler B. Multiplexing of Y chromosome specific STRs and performance for mixed samples. *Forensic Sci Int* 1997; 85: 209-18.

56. Kayser M, Sajantila A. Mutations at Y-STR loci: implications for paternity testing and forensic analysis. *Forensic Sci Int* 2001; 118: 116-21.

57. Roffey PE, Eckhoff CI, Kuhl JL. A rare mutation in the amelogenin gene and its potential investigative ramifications. *J Forensic Sci* 2000; 45: 1016-9.

58. Lovrečić L, Ristić S, Brajenović B, Kapović M, Peterlin B. Human Y-specific STR haplotypes in the Western Croatian population sample. *Forensic Sci Int* 2005; 149: 257-61.

59. Roewer L, Krawczak M, Willuweit S i sur. Online reference database of European Y-chromosomal short tandem repeat (STR) haplotypes. *Forensic Sci Int* 2001; 118: 106-13.

60. Kayser M, Krawczak M, Excoffier L i sur. An extensive analysis of Y-chromosomal microsatellite haplotypes in globally dispersed human populations. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 990-1018.

61. Ljubković J, Stipisić A, Sutlović D, Definis-Gojanović M, Bucan K, Anđelinović Š. Y-chromosomal short tandem repeat haplotypes in southern Croatian male population defined by 17 loci. *Croat Med J* 2008; 49: 201-6.

62. Barac L, Pericic M, Klaric IM i sur. Y chromosomal heritage of Croatian population and its island isolates. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 535-42.

63. Pericic M, Barac Lauc L, Martinović Klarić I, Janičević B, Rudan P. Review of Croatian genetic heritage as revealed by mitochondrial DNA and Y chromosomal lineages. *Croat Med J* 2005; 46: 502-13.

64. Definis Gojanović M, Sutlović D. Skeletal remains from World War II mass grave: from discovery to identification. *Croat Med J* 2007; 48: 520-7.

S U M M A R Y

Y CHROMOSOME: FROM EVOLUTION TO FORENSICS – AN OVERVIEW

B. GRŠKOVIĆ and G. MRŠIĆ

Forensic Science Center "Ivan Vučetić", General Police Directorate, Ministry of Interior, Zagreb, Croatia

About 300 million years ago, chromosomes X and Y were true homologues, similar in size and gene content. Over time, deletions in the Y chromosome resulted in its size reduction to approximately 60 Mb. Significant homology in sequence with the X chromosome is still present. Y chromosome contains the fewest number of genes of any chromosome and is mostly composed of heterochromatin. The genes that are present on the Y chromosome are critically important in sexual development (sex-determining region on the Y gene, SRY, which only determines male sex). Y chromosome contains two pseudoautosomal regions at both ends of the chromosome, where possible recombination with the X chromosome occurs during spermatogenesis. Euchromatin contains functional genes and transcription inert heterochromatin forming a non-recombining region on Y chromosome, which comprises 95% of the chromosome. The same is only present in male, is inherited unchanged from father to son and is rich in polymorphic repetitive elements, microsatellite and minisatellite DNA. Short tandem repeat (STR) loci are located on the non-recombining region of the Y chromosome and are inherited as a block of linked haplotypes. Y-STR haplotyping is of great importance for forensic applications, such as identification of unknown persons, paternity testing, detecting male DNA profile in mixtures and of azoospermic individuals, and verification of amelogenin deficient males.

Key words: Y chromosome, non-recombining region, SRY gene, AZF region, short tandem repeat, forensics

OKULARNA DIROFILARIOZA - PRIKAZ BOLESNICE

ŽELJKA JANJETOVIĆ, ŽELJKA VUKOVIĆ ARAR,
MAJA TOMIĆ PARADŽIK¹, LIDIJA ŠAPINA²,
MILAN BITUNJAC², GORDANA LOJEN² i ALBERT MARINCULIĆ³

Odjel za očne bolesti Opće bolnice «Dr. Josip Benčević», ¹Zavod za javno zdravstvo Brodsko posavske županije,
²Odjel za neurologiju Opće bolnice »Dr. Josip Benčević«, Slavonski Brod i ³Zavod za parazitologiju, Veterinarski
fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Prikazan je slučaj okularne infekcije dirofilarijom repens u 76-godišnje bolesnice. Infekcija pripada skupini zoonoza. Uzrokovana je parazitom iz porodice dirofilarija. Opisane su dvije vrste dirofilarija koje uzrokuju infekciju u ljudi: *Dirofilaria immitis* i *Dirofilaria repens*. Prenosi se sa životinje (najčešće psa ili mačke) na čovjeka ubodom insekta, u ovom slučaju komarca. Bolesnica se javlja u oftalmološku ambulantu zbog povremenih bolova, žuljanja i crvenila desnog oka. Prilikom prvog pregleda ustanovljena je kemoza i lokalizirana hiperemija spojnice. Primijeni se lokalna antibiotska terapija, koja dovede do kratkotrajnog poboljšanja. Zbog istovjetnih recidivirajućih promjena bolesnica je ponovno pregledana u oftalmološkoj ambulanti nakon dva tjedna. Pregledom na procjepnoj svjetiljci, temporalno, ispod injicirane i kemotične spojnice bulbusa uoči se bjelkasti, pokretni živi parazit. Nakon kirurške ekstirpacije parazita učini se mikrobiološka identifikacija i potvrdi dijagnoza dirofilarioze.

Ključne riječi: okularna dirofilarioza, zoonoza, *Dirofilaria repens*

Adresa za dopisivanje: Željka Janjetović, dr. med.
Odjel za očne bolesti
Opća bolnica «Dr. Josip Benčević»
Andrije Štampara 42
35000 Slavonski Brod, Hrvatska
E-pošta: zeljka.janjetovic@sb.t-com.hr

UVOD

Zoonoza uzrokovana dirofilarijom je relativno rijetka bolest čovjeka s češćom incidencijom u zemljama južne i srednje Europe, te Azije i Afrike. Na području Europe najčešće je uzrokovana parazitom *Dirofilaria repens*, rjeđe, *Dirofilaria immitis*. U posljednjih 50 godina broj oboljelih raste, te je do sada u literaturi opisano oko 780 slučajeva te bolesti (1). Dirofilarija je parazit pasa, mačaka, rakuna, lisica, medvjeda. Parazit prolazi kroz nekoliko faza razvojnog ciklusa koji se odvija u domaćinu-životinji i prijelaznom nosiocu. Životinjske dirofilarije mogu iznimno biti prenesene vektorima na ljude. Zrele ženke su duge 13-18 cm, a mužjaci 5-7 cm, promjera 0,26-0,36 mm. Tijelo dirofilarije oblažu kutikula, hipodermis i muskulatura. Na prednjem se kraju uočavaju 8 papila, kratki jednaki i dugo crijevo (2). U ženki vulva je smještena na udaljenosti od 1,84 do 1,92 mm od glave i okružena nježno istaknutim usnama, a rep je tupog završetka i lagano savijen prema ventralnoj strani. Rep mužjaka je s dva bočna izdanka poput krilaca s duguljastim stapkastim

papilama. *D. repens* je dvospolna, nakon oplođenja i sazrijevanja jajašaca, otpušta žive mikrofilarije. Mlade mikrofilarije duge su 300-360 µm i široke 6-8 µm, tupog prednjeg kraja i tankog repa zavijenog poput drške kišobrana.

Za održanje razvojnog ciklusa dirofilarije zahtijevaju prijenosnog nosioca, najčešće komarca iz rodova *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Armigeres* i *Mansonoides*.

Tijekom hranjenja na inficiranim životinjama ženka komarca usiše infektivne larve, mikrofilarije, zajedno s krvlju. Iz probavnog sustava komarca, gdje se zadrže 24 sata, dirofilarije migriraju u njegove tjelesne šupljine i dolaze do Malpighijevih cjevčica gdje invadiraju stanice distalnog kraja i tu provode sljedećih 8-15 dana. Nakon sazrijevanja do infektivnog stadija larve napuštaju Malpighijeve cjevčice perforirajući distalni kraj i migriraju u rilce komarca gdje mogu provesti i do 20-tak dana, te budu ubodom prenesena na krajnjeg domaćina. Vrijeme potrebno za sazrijevanje larve u komarcu

ovisi o vanjskoj temperaturi. Što je viša temperatura okoliša, brzina sazrijevanja je kraća. Na temperaturi 28-30° C vrijeme sazrijevanja iznosi 8-10 dana. Na temperaturi ispod 18° C prestaje razvoj larve. Krajnji domaćin infektivne larve je potkožno vezivno tkivo pasa ili drugih sisavaca gdje se počinju intenzivno razvijati nakon inokulacije. U potkožnom vezivu ostaju do spolne zrelosti koju postižu za 180-240 dana. Ako parazit dođe u krvotok životinje može dospjeti do srca i plućnih arterija gdje otpušta tisuće mikrofilarija, te u konačnici mogu izazvati pneumonitis ili kongestivno srčano zatajenje (3,4).

Prema lokalizaciji i zahvaćenosti tkiva možemo razlikovati supkutani i supkonjunktivalni oblik od pulmonalnog i visceralnog oblika. Pulmonalni oblik češće izaziva *D. immitis*, rijetko *D. repens*.

Dirofilaria immitis je česta filarioza pasa. Odrasli parazit je smješten u desnom srcu i plućnim arterijama zaraženog psa. Ženke dirofilarije u desnom srcu i plućnim arterijama psa stvaraju i otpuštaju u cirkulaciju tisuće mikrofilarija. Komarac se zarazi sišući krv bolesna psa. U komarcu se razvijaju paraziti za 10-20 dana. Nakon toga komarac može prenijeti bolest na životinje i ljude. Nakon uboda komarca *D. immitis* ulazi pod kožu čovjeka i krvotokom dospijeva u srce, a zatim u velike žile plućnog krvotoka.

U čovjeku kao slučajnom nositelju filarija u plućima ugiba uzrokujući vaskulitis i infarkt pluća ili stvara solitarne multiple promjene poput novčića. Rijetko može uzrokovati stanja poput intersticijske pneumonije ili folikularnog bronhitisa. Plućni oblik infekcije obično prolazi asimptomatski, a vrlo rijetko je praćen kašljem, otežanim disanjem, retrosternalnim bolovima ili hemoptizom.

Većinu infekcija u ljudi uzrokuje *Dirofilaria repens*. *Dirofilaria repens* je filarioza pasa i mačaka. Nakon uboda zaraženog komarca *D. repens* putuje u domaćinu limfnim putevima i pravi lokalne kožne i supkonjunktivalne infiltrate. U ljudi se infekcija najčešće prikazuje supkutanom oteklinom koja perzistira nekoliko tjedana ili mjeseci bez općih simptoma i bez periferne eozinofilije (3,4). Najčešća lokalizacija su lice, vjeđe, spojnice oka, prsni koš, nadlaktice, trbušna stijenka, genitalije u muškaraca. Rijetko se radi o plućnoj lokalizaciji (subpleuralni infarkti) ili lokalizaciji u peritonealnoj šupljini, mezokolonu, pankreasu, perirektalnim limfnim čvorovima (4,5).

U ljudskom organizmu parazit nema mogućnost daljnjeg razmnožavanja.

Do sada opisani okularni oblici bolesti su infekcija oka i adneksa ili tumorozna neinfektivna tvorba vjeđe ili orbite. Simptomi bolesti su šaroliki, a uključuju mogućnost pojave bolova, proptoze, diplopije, otoka vjeđa i spojnice, crvenila, osjećaja stranog tijela, smetnji vida (5). Rijetko, intraokularna smrt parazita može uzrokovati uveitis, vitritis i retinitis (4,6,8). To može dovesti do oštećenja okularnih struktura i oštećenja vidne oštrine.

Dijagnoza se najčešće postavlja kliničkim pregledom, histopatološkom analizom bioptiranog materijala, PCR analizom bioptiranog materijala, radiološkim metodama (rentgenskom slikom pluća, kompjuteriziranom tomografijom toraksa), te serološkom dijagnostikom (ELISA) dokazivanjem antitijela na dirofilariju u serumu. U većini slučajeva dijagnoza se postavlja histološkim pregledom čvorića s prisutnom nematodom. Postojanje vanjskih uzdužnih pruga najbitnije je za razlikovanje podroda *D. (Notichella) repens* od *D. immitis*. Osim uobičajenog bojanja hematoksilin/eozinom, za bolji prikaz morfoloških detalja koristi se PAS metoda ili trikromno bojanje po Mason-Goldneru (4-7).

Liječenje se provodi kirurškom ekscizijom parazita što je učinkovit i dovoljan terapijski postupak. Liječenje antihelminticima (Dietilkarbamazin i Ivermectin) ne primjenjuje se rutinski. Iz literature je vidljivo da je preporučena od nekih autora samo u posebnim slučajevima nedostupnim kirurškoj terapiji. Prema literaturi u slučaju superinfekcije i komplikacija u liječenje je moguće uključiti primjenu antibiotika i kortikosteroida (7-9,11,14).

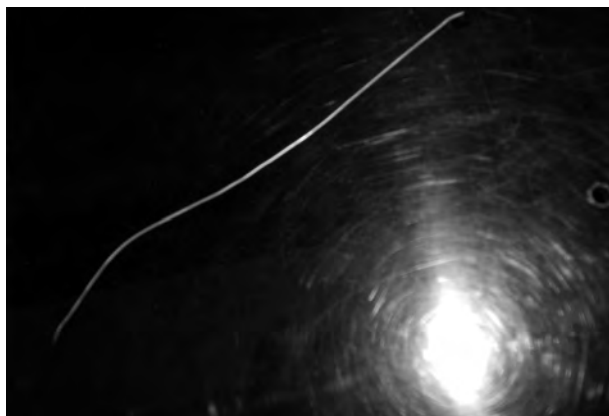
PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 76 godina javlja se u oftalmološku ambulantu zbog povremenih bolova, crvenila, oticanja vjeđa i spojnice desnog oka od prije dva tjedna. Žali se na osjećaj stranog tijela u tom oku. Anamnestički je isključena mogućnost traume ili drugih očnih bolesti. Do sada nije teže bolovala. Živi u seoskom domaćinstvu u čijem okruženju ima pasa i mačaka.

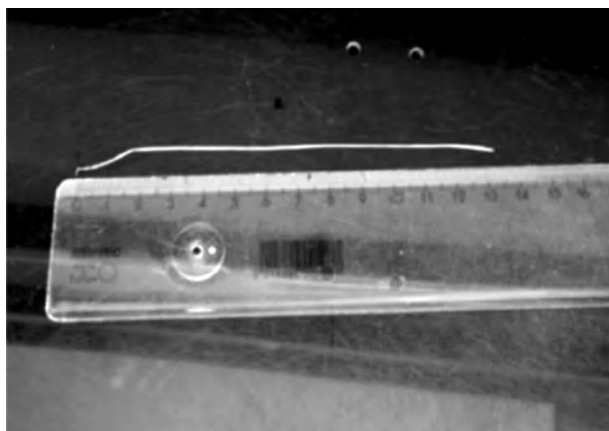
Prilikom pregleda uoči se blaga lokalizirana kemoza i hiperemija spojnice desnog oka. Pregledom ostalih segmenata oka ne nalazi se drugih patoloških promjena. Motilitet i vidna oštrina uz korekciju oba oka urednog nalaza. Postavljena je dijagnoza upale spojnice i ordiniran lokalni antibiotik u kapa i masti. Na kontrolnom pregledu bolesnica bez simptoma. Nakon dva tjedna zbog recidiva je

ponovljen oftalmološki pregled. Iz anamneze se saznaje da je u međuvremenu imala otok gornje usne i okolne kože što je u literaturi često opisana alergijska manifestacija dirofilarioze. U ambulanti obiteljskog liječnika dobila je antialergijsku sistemsku terapiju na koju su se simptomi povukli.

U oftalmološkom statusu desnog oka vidljiva lokalizirana kemoza i hiperemija u području temporalne polovice spojnice bulbusa. Motilitet, vidna oštrina i intraokularni tlak urednog nalaza (VOD 1,0 sc, T Apl 16 mm Hg). Ispod spojnice vizualizira se bjelkasto, pokretno tijelo živog parazita. Ostali segmenti oka urednog nalaza. Oftalmološki status lijevog oka uredan po svim segmentima (VOS 1,0 sc. T Apl 16 mmHg).



Sl. 1. Fotografiska snimka izvađenog živog parazita (*D. repens*) učinjena u Mikrobiološkom laboratoriju Zavoda za javno zdravstvo u Sl. Brodu. Zrela, neoplođena ženka *D. repens*. Kutikula crva blijedo žute boje, prošarana uzdužno postavljenim grebenima i poprečnim brazdama



Sl. 2. *Dirofilaria repens* snimljena u Mikrobiološkom laboratoriju Zavoda za javno zdravstvo u Sl. Brodu. Izmjerena dužina parazita približno 13,5 cm, promjer 0,3 cm. Na temelju veličine, izgleda kutikule i unutarnje građe uzorak je identificiran kao zrela neoplođena ženka *D. repens*

U lokalnoj anesteziji učini se incizija spojnice i kirurškom pincetom odstrani parazit. Mjerenjem se ustanovi duljina 13,5 cm i debljina 0,3 cm (sl. 1 i 2). Prosljedi se u mikrobiološki laboratorij, gdje se na osnovi mikro i makro karakteristika identificira *Dirofilaria repens*, što se potvrdi na Zavodu za parazitologiju Veterinarskog fakulteta u Zagrebu. Postoperacijski se primijeni antibiotska mast tijekom 7 dana.

Učinjene rutinske laboratorijske dijagnostičke pretrage urednih su vrijednosti osim umjerene eozinofilije (10%). Do čekanja potvrde parazitologa o kojem se rodu dirofilarije radi i saznanja o mogućem, iako manje vjerojatnom pulmonalnom obliku bolesti, u sklopu dijagnostičke obrade, učini se i rentgenogram pluća. Dobiveni je nalaz uredan.

Na kontrolnom pregledu za 7 dana, potom za 1 i 6 mjeseci ne uočila se ni subjektivnih niti objektivnih znakova recidiva bolesti.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Dirofilarioza je rijetka parazitarna bolest, zoonoza, prisutna u cijelom svijetu. Najviše je zabilježenih slučajeva humane dirofilarioze (uzrokovane *D. repens*) u zemljama Sredozemlja, osobito u Italiji, Francuskoj, Grčkoj i Španjolskoj. Obolijevaju ljudi koji žive u endemskim područjima, ali i turisti koji dolaze u endemska područja. Osim u mediteranskim zemljama endemična područja postoje i u istočnoj Europi, centralnoj Aziji, te u Sri Lanki (4). Godine 1996. opisana je prva dirofilarioza konjunktive u Hrvatskoj (14).

Dirofilarioza je uzrokovana parazitom iz porodice dirofilarija. Prirodni domaćini parazita su psi i mačke (*D. repens*, *D. immitis*), rakuni (*D. tenuis*), medvjedi (*D. ursi*) i neke druge divlje životinje. Prenosi se sa zaraženih životinja na čovjeka najčešće ubodom komarca (iz roda *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*) (4). Opisane su dvije vrste dirofilarija koje uzrokuju infekciju u ljudi: *Dirofilaria immitis* i *Dirofilaria repens*. *Dirofilaria immitis* najčešće stvara solitarne ili multiple lezije u plućnom parenhimu, a *Dirofilaria repens* se obično manifestira supkutanim ili supkonjunktivalnim infiltratima koja mogu trajati nekoliko tjedana ili mjeseci bez općih simptoma (7-9).

Većinu infekcija u ljudi uzrokuje *Dirofilaria repens*. Mnoge infekcije prolaze asimptomatski. Parazit u tkivu može preživjeti čak nekoliko godina. Rijetko može ući u cirkulaciju, te se zaustaviti u plućima

ili nekom od visceralnih organa. Najčešće opisani okularni oblici bolesti su upalne reakcije oka (spojnica, Tenon), okularnih adneksa (vjeđe, intraorbitalne strukture). U ljudskom organizmu parazit ne može nastaviti ciklus razmnožavanja (3-5).

Zbog lokalizacije bolesti dijagnoza se najčešće temelji na kliničkom pregledu, mikrobiološkoj identifikaciji parazita i histološkoj analizi zahvaćenog tkiva. Serološke reakcije (ELISA) su nedovoljno specifične, laboratorijske dijagnostičke pretrage mogu pokazati umjerenu eozinofiliju. Ako je moguće danas se koristi PCR bioptičkog materijala. U slučajevima plućne infekcije ili dubokih visceralnih lokalizacija dijagnostika je otežana, te se bolest ponekad pogrešno dijagnosticira kao karcinom, sarkoidoza ili tuberkuloza, što vodi pogrešnim odlukama o liječenju.

U naše je pacijentice dijagnoza postavljena na osnovi jasnih morfoloških i histoloških karakteristika parazita. Zbog dostupnosti vizualizaciji i kirurškom odstranjenju parazita to je bio uspješan i dovoljan terapijski postupak.

Učestalost dirofilarioze u Europi je ipak veća nego se smatralo ranijih godina što pokazuje sve veći broj slučajeva registriranih u brojnim zemljama mediteranskog bazena. Promjene klimatskih uvjeta koje pogoduju razmnožavanju i širenju staništa prirodnih vektora, te stalne migracije ljudi razlog su širenju te bolesti i izvan endemskih područja.

Treba istaknuti važnost unaprjeđenja dijagnostike i terapije te parazitoze, kako bi usavršili praktične tehnike za histološku i serološku dijagnostiku parazitoze i izbjegli velike kirurške zahvate na srcu, plućima, dojkama, očnoj šupljini.

Zbog zahvaćenosti brojnih organa dijagnostika i potvrda dijagnoze često zahtijeva suradnju kliničara raznih specijalnosti, dermatologa, oftalmologa, pulmologa, internista, radiologa kirurga, infektologa, parazitologa i patologa.

Dobra suradnja između humane i veterinarske medicinske struke omogućuje bolje praćenje i prevenciju rizika od infekcije među ljudima i životinjama, te bolje razumijevanje odnosa parazita, prirodnog domaćina i čovjeka.

L I T E R A T U R A

1. Pampiglione S, Rivasi F. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Nochtiella) repens*. An update of world literature from 1995 to 2000. *Parassitologia* 2000; 42: 231-54.
2. Richter B. *Medical Parasitology*. 3.izd. Zagreb: SNL, 1982, 134-5.
3. Webber WAF, Hawkin F. Experimental maintenance of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in dogs. *Exp Parasitol* 1955; 4: 143-64.
4. Smitha M, Rajendran VR, Devarajan E, Anitha PM, Case report: Orbital dirofilariasis. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18: 60-2.
5. Vicković N, Granić J, Desnica B, Makek N, Topić Balen M. Subkutana dirofilarioza - prikaz bolesnika. *Infektol Glasn* 2007; 27: 135-7.
6. Juri J, Kuzman T, Stiglmayer N, Tojagić M. A case of lacrimal gland dirofilariasis. *Ophthalmologica* 2007; 221: 204-6.
7. Pamplione S, Canestri TG, Rivasi F. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Nochtiella) repens*. A review of world literature. *Parasitologia* 1995; 37: 149-93.
8. Morrasin B, Magnaval JF, Bessieres MH, Fabre R, Ducos dela Hitte J. A new case of subcutaneous dirofilariasis. *Med Trop* 1999; 59: 368-70.
9. Kersten RC, Locastro AJ, Eberhard MI, Spaulding A, Kulwin DR. Periorbital dirofilariasis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994; 19: 293-6.
10. Favia G, Lanfrancotti A, della Torre A, Cancrini G, Coluzzi M. Advances in the identification of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* by a PCR-based approach. *Parassitologia* 1997; 39: 401-2.
11. Groell R, Ranner Guggowitzer MM, Braun H, Orbital dirofilariasis: MR findings. *AJNR* 1999; 20: 285-6.
12. Arvanitid PG, Vakalis NC, Damanakis AG, Theodossiadis GP. Ophthalmic dirofilariasis. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 689-91.
13. Wand A, Kasirajan LP, Sridhar S. Solitary pulmonary nodule due to dirofilariasis. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 198-200.
14. Fuentes I, Cascales A, Ros JM, Sansano C, Gonzalez-Arribas JL, Alvar J. Human subcutaneous dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens* in Ibiza, Spain. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 401-4.
15. Bujger Z, Ekert M, Tojagić M, Čaćić M, Granić J. *Dirofilaria conjunctivae*. *Ophthalmol Croat* 1996; 5: 63-6.
16. Yuen KS, TSE MW, Choi PC, Chan WM, Lam DS. Unusual presentation of dirofilariasis as lacrimal mass. *Eye* 2004; 18: 959-60.

17. Orihel TC, Eberhard ML. Zoonotic filariasis. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 366-81.

18. Tolan RW Jr. e-MedicineDirofilariasis. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/997417-overview>.

19. Nozais JP, Bain O, Gentilini M. A case of subcutaneous dirofilaria (*Nochtiella*) repens with microfilaraemia originating in Corsica. Bull Soc Pathol Exot 1994; 87: 183-5.

S U M M A R Y

OCULAR DIROFILARIASIS: A CASE REPORT

Ž. JANJETOVIĆ, Ž. VUKOVIĆ-ARAR, M. TOMIĆ-PARADŽIK¹, L. ŠAPINA², M. BITUNJAC, G. LOJEN
and A. MARINCULIĆ³

Department of Ophthalmology, Dr. Josip Benčević General Hospital, ¹Institute of Public Health of Brod-Posavina County, Slavonski Brod, ²Department of Neurology, Dr. Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod and ³Department of Parasitology and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

A case of ocular dirofilariasis in a female patient is presented. The zoonosis caused by parasites of the genus *Dirofilaria* is relatively rare in humans, with a higher incidence in south and central Europe, Asia and Africa. In Europe, dirofilariasis is mostly caused by the species *Dirofilaria repens*. In the past 50 years, the number of individuals involved has been on an increase, with about 780 cases reported in the literature to date. *Dirofilaria* is a parasite found in the dog, cat, racoon and bear. The parasite replicates in the animal's body and enters circulation in the form of microfilariae. These microfilariae reach the insect's digestive tract and are transmitted to another animal or human with subsequent mosquito bites. When transmitted to humans, the parasite is found in the skin and subcutaneous tissue, mucous membranes, and less frequently visceral organs. Concerning ocular involvement, infections of the eye and adnexa oculi and tumorous noninfectious growth of eyelid or orbit have been described to date. The symptoms of the disease vary and include local pain, proptosis, diplopia, palpebral and conjunctival edema, redness, feeling of foreign body, and impaired vision. The diagnosis is generally made by histologic identification of the parasite micro- and macroscopic characteristics, *Dirofilaria* DNA analysis by the method of polymerase chain reaction, and serology (ELISA) demonstrating the presence of *Dirofilaria* antibodies in serum. Treatment includes surgical excision of the parasite as an appropriate and efficient therapeutic procedure. A 76-old-female patient presented to outpatient ophthalmology clinic for occasional sensation of pain, rubbing and redness in her right eye. Initial therapy was introduced, resulting in short-lasting improvement. In two weeks, the patient was re-examined for recurrence of discomforts. Slit lamp examination performed temporally revealed a whitish motile, live parasite under the injected and chemotic bulbar conjunctiva. Upon surgical extirpation of the parasite, the diagnosis of dirofilariasis was verified by microbiologic identification.

Key words: ocular dirofilariasis, zoonoses, *Dirofilaria repens*

UROTELNI KARCINOM INVERTIRANOG NAČINA RASTA - PRIKAZ 4 BOLESNIKA

TIHANA DŽOMBETA¹, GABRIJELA KRAJACIĆ-JAGARČEC², DAVOR TOMAS^{1,3}, OGNJEN KRAUS⁴,
BORIS RUŽIĆ⁴ i BOŽO KRUŠLIN^{1,3}

¹Zavod za patologiju, Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb, ²Odjel za patologiju, Opća bolnica Zabok, Zabok,

³Zavod za patologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu i ⁴Klinika za urologiju, Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

Urotelni tumori su najčešći tumori mokraćnog mjehura i javljaju se u raznim kliničkim oblicima. Diferenciranje tih oblika važno je radi planiranja liječenja i prognoze. Invertirani papilom i urotelni karcinom invertiranog načina rasta su tumori koje je zbog sličnosti često teško razlikovati samo temeljem morfoloških kriterija. Prikazujemo nedavnu seriju od četiri bolesnika kojima je dijagnosticiran urotelni karcinom invertiranog načina rasta niskog gradusa. Od četiri bolesnika, tri su bila muškarci u dobi od 37, 61 i 69 godina te jedna žena u dobi od 46 godina (srednja dob 53,3 godine). Tri su bolesnika imala bezbolnu hematuriju kao prezentirajući simptom a u četvrtog je nađena mikrohematurija. Histološki, tumorsko tkivo je bilo građeno od nakupina atipičnih, dobro diferenciranih stanica koje su uglavnom tvorile gnijezda. Mitotska aktivnost je bila slabo izražena ili je nije bilo. Invazija lamine proprije bila je prisutna u tri bolesnika. Imunohistokemijski su tumorske stanice pokazivale pozitivnu reakciju na p53 i CK 20 u sva četiri slučaja, dok je reakcija na CK 7 bila pozitivna u dva slučaja. Proliferacijska aktivnost mjerena imunohistokemijski pomoću protutijela Ki-67 imala je srednju vrijednost 8%. Zbog čestih nedoumica vezanih uz diferenciranje urotelnog karcinoma invertiranog načina rasta od invertiranog papiloma samo na temelju morfoloških kriterija smatramo da je u dijagnostici uz konvencionalnu histologiju nužno koristiti dodatne pretrage.

Ključne riječi: urotelni karcinom invertiranog načina rasta, invertirani papilom, imunohistokemija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.
Zavod za patologiju "Ljudevit Jurak"
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 3787 177; Faks: 385 1 3787 244
E-pošta: bkrušlin@kbsm.hr

UVOD

Urotelni tumori (tumori prijelaznog epitela) čine 90% svih tumora mokraćnog mjehura. Pojavljuju se u različitim oblicima; od benignih tumora koji rijetko recidviraju do slabo diferenciranih karcinoma (1-3). Diferenciranje različitih oblika urotelnih tumora od iznimne je važnosti, jer upravo njihovo biološko ponašanje određuje daljnju terapiju i prognozu bolesti. Invertirani papilom i urotelni karcinom invertiranog načina rasta su tumori koje je zbog sličnosti često teško razlikovati samo temeljem morfoloških kriterija (4). Stoga se u ovom slučaju nameće potreba imunohistokemijske analize tumora radi sigurnijeg postavljanja

dijagnoze (4). Najčešće rabljena protutijela su p53, Ki-67 i citokeratin 20 (CK 20) (3,4). P53 je tumorski supresorski gen koji kodira nuklearni fosfoprotein s funkcijom regulatora staničnog ciklusa (5). Pretjerana ekspresija ili mutacije toga gena nađene su u više od 50% humanih karcinoma. Ki-67 je nuklearni antigen izražen u fazama staničnog ciklusa koje karakterizira rast i sinteza (G1, S, G2, M), ali ga nema u fazi mirovanja stanice (G0) (6). Citokeratini su intermedijarni filamentni proteini prisutni u epitelnim stanicama. Citokeratin 20 prisutan je u većini epitelnih tumora mokraćnog mjehura (4). Cilj našega rada bio je naglasiti važnost razlikovanja pojedinih oblika urotelnih tumora te ukazati na metode koje su nam pri tome na raspolaganju.

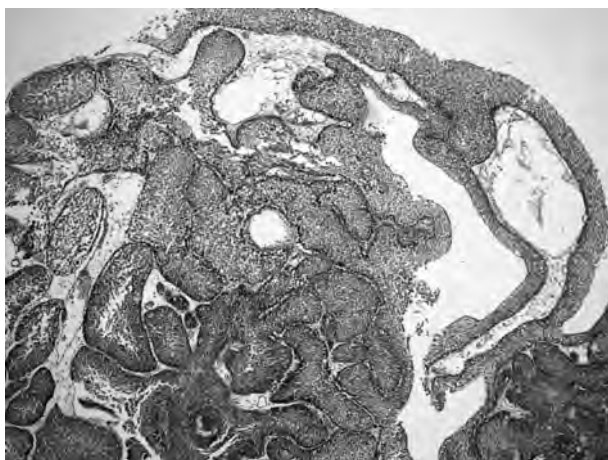
BOLESNICI I METODE

Koristeći se bazom podataka Thanatos na Zavodu za patologiju «Ljudevit Jurak» Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice», u razdoblju od 01.08.2008. do 30.06.2009., pronađena su četiri bolesnika u kojih je dijagnosticiran urotelni karcinom invertiranog načina rasta niskog gradusa. Od toga su tri bolesnika bili muškarci u dobi od 37, 61 i 69 godina te jedna žena u dobi od 46 godina (srednja dob 53,3 godine). Bezbolna hematurija bila je prezentirajući simptom u tri bolesnika. U najmlađeg, 37-godišnjeg muškarca, mikrohematurija je nađena kao slučajan nalaz prilikom sistematskog pregleda.

Primljeni materijal, tkivo tumora mokraćnog mjehura, fiksiran je u formalinu, uklopljen u parafinske kocke te rezan na 5 µm debljine, deparafiniziran te bojen rutinski hemalaun-eozinom. Imunohistokemija na p53, Ki-67 te CK 7 i 20 provedena je na parafinom prožetom materijalu pomoću primarnih antitijela (DAKO, Danska). Imunohistokemijska analiza je učinjena pomoću tzv. *Microwave Streptavidin ImmunoPeroxidase (MSIP)* protokola na DAKO *Tech-Mate™ Horizon automated immunostainer* (DAKO, Copenhagen, Denmark).

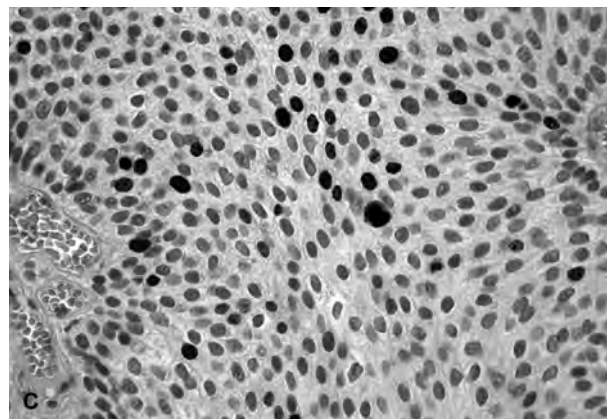
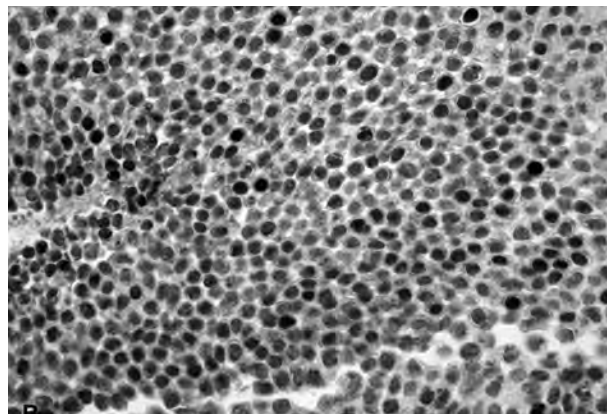
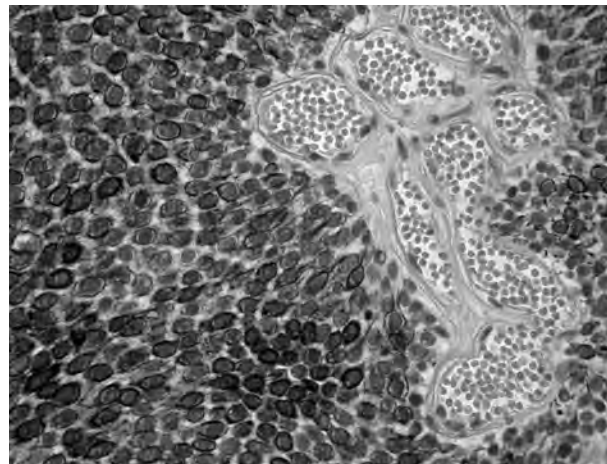
PATOHISTOLOŠKI NALAZ

Primljeni bioptički materijal sadržavao je uglavnom polipozne i papilarne komadiće tkiva promjera 0,4 do 2 cm. Histološki, tumorsko tkivo je bilo građeno od nakupina atipičnih, dobro diferenciranih epitelnih stanica tipa urotela koje su uglavnom tvorile gnijezda te ponegdje solidne nakupine. Mitotska je aktivnost bila slabo izražena ili je nije bilo. Invazija lamine proprije bila je prisutna u tri bolesnika, dok u najmlađeg bolesnika invazija lamine proprije u primljenim i pregledanim uzorcima nije nađena. (sl. 1).



Sl. 1. Urotelni karcinom invertiranog načina rasta (HE x40)

Imunohistokemijski su dobiveni pozitivni rezultati za CK 20 i p53 (sl. 2a i 2b) u sva četiri slučaja te za CK 7 u dva slučaja. CK 20 je bio pozitivan u 80% do 100% tumorskih stanica, dok je broj stanica pozitivnih na p53 iznosio između 20% do 40% u sva četiri bolesnika. Proliferacijska aktivnost mjerena je pomoću protutijela Ki-67. Postotak Ki-67 pozitivnih stanica bio je 5%, 7%, 8% i 12% (srednja vrijednost 8%) (sl. 2c). Postotak imunoreaktivnih stanica određivan je u području najjačeg intenziteta reakcija (tzv. „hot spot“) pod velikim vidnim povećanjem (400x).



Sl. 2. Urotelni karcinom invertiranog načina rasta, pozitivna reakcija na CK 20 (a, x400) i na p53 (b, x400). Proliferacijska aktivnost mjerena imunohistokemijski sa Ki-67 iznosila je u ovom slučaju oko 10% (c, x400)

RASPRAVA

Karcinom mokraćnog mjehura pojavljuje se u Hrvatskoj s incidencijom od 20 na 100.000. Općenito je češći u muškaraca, u kojih se po učestalosti nalazi u prvih pet sijela karcinoma (7). Kod urotelnih karcinoma taj omjer iznosi 3:1 u korist muškaraca. Slična raspodjela po spolu je prisutna i u ovoj seriji. Oko 80% bolesnika u trenutku dijagnoze ima između 50 i 80 godina (1,3). Srednja dob naših bolesnika bila je 53,3 godine. Histološki, razlikovanje urotelnog karcinoma invertiranog načina rasta od invertiranog papiloma može biti otežano zbog njihove morfološke sličnosti, posebno ako se radi o malom bioptičkom materijalu ili pak materijalu dobivenom transuretralnom resekcijom. Invertirani papilomi pokazuju urednu polarizaciju stanica, ponekad sadrže vretenaste stanice i stvaraju palisade na periferiji. Nekroze i stanične atipije nema. Mitoze su najčešće odsutne. Kod invertiranih karcinoma uvijek je prisutna stanična atipija te često nalazimo mitoze, a uz endofitičnu ponekad postoji i egzofitična komponenta. Sloj epitela je obično deblji i često stvara gnjezdaste formacije (3,4,8,9). Karcinomi, za razliku od papiloma, u većini slučajeva pokazuju pozitivnu reakciju na biljege kao što su Ki-67, p53 te CK 20 (4,10). Osim toga, Sudo i sur. (11) su pokazali pojačanu ekspresiju ciklina D1 u invertiranim karcinomima. Većina studija koncentrirana je na imunohistokemiju urotelnih karcinoma, ali ih se mali broj specifično bavi urotelnim karcinomima s invertiranim načinom rasta (4). Jones i sur. (4) su za razlikovanje urotelnih karcinoma invertiranog načina rasta od invertiranih papiloma kombinirali morfološke značajke, imunohistokemiju i FISH. Karcinomi su pri tome većinom bili pozitivni na Ki-67 (66%) te p53 i CK 20 (svaki po 59%), dok su papilomi pokazali jedino slabu reakciju na p53 (7%). FISH-om su pokazali da 72% invertiranih karcinoma ima kromosomske abnormalnosti karakteristične za urotelne karcinome (4).

Broussard i sur. (8) opisali su invertirani papilom s atipijom, oblik koji se ne može uvrstiti ni u jedan od prethodno opisanih. Jedanaest slučajeva invertiranih papiloma s atipijom (podijeljenih u pet skupina prema histološkim karakteristikama) usporedili su sa 10 klasičnih invertiranih papiloma. Atipične promjene uključivale su prominentne nukleole, skvamozna područja, područja displazije (s naginjanjem prema CIS-u), multinuklearne divovske stanice sa znakovima degeneracije i gnjezda atipičnih skva-

moznih stanica sa skvamoznim stanicama pagetoidnog izgleda. Imunohistokemijski su samo tri slučaja bila pozitivna na Ki-67 (kontrola negativne) te dva na p53 (jedna kontrola pozitivna). Niti jedan atipični ni klasični invertirani papilom nije bio pozitivan na CK 20. Sedam od 11 slučajeva praćeno je u razdoblju od 5 mjeseci do 7 godina (prosječno 2,9 god.) klinički, citologijom urina i/ili cistoskopijom. Ni jedan slučaj invertiranog papiloma s atipijom nije recidivirao niti bio povezan s urotelnim karcinomom. Rezultati ovog istraživanja upućuju da su invertirani papilomi s atipijom imunofenotipski i biološkim ponašanjem sličniji invertiranim papilomima nego urotelnim karcinomima (8).

ZAKLJUČAK

Razlikovanje različitih oblika urotelnih tumora važno je zbog njihovog različitog biološkog ponašanja, liječenja i prognoze. Invertirani papilom ima iznimno nisku stopu recidiviranja (1%) i povoljnu prognozu, pa je za liječenje dovoljna kompletna transuretralna resekcija (9). Urotelni karcinomi s invertiranim načinom rasta spadaju u maligne neoplazme s mogućnošću invazije, metastaziranja te recidiviranja. Zato je tim bolesnicima potrebno agresivnije liječenje i intenzivnije postoperativno praćenje. Kako bismo izbjegli da se urotelni karcinomi krivo proglašuju benignim papilomima, smatramo da je iznimno važno uz konvencionalnu histologiju koristiti se dodatnim pretragama.

LITERATURA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI i sur. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2004.
2. Epstein JI. The lower urinary tract. U: Kumar V, Abbas KA, Fausto N. Pathologic basis of disease 7E. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 1024-34.
3. Bostwick DG, Cheng L. Urological surgical pathology. 2nd Ed.. Edinburgh: Mosby, 2008.
4. Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A i sur. Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. Am J Surg Pathol 2007; 31: 1861-7.
5. Sidransky D, Hollstein M. Clinical implications of

the p53 gene. *Annu Rev Med* 1996; 47: 285-301.

6. Cattoretti G, Becker MH, Key G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992; 168: 357-63.

7. Novodijagnostirani i umrli od raka u 2006. godini, Registar za rak, www.hzjz.hr

8. Broussard JN, Tan PH, Epstein JI. Atypia in inverted urothelial papillomas: pathology and prognostic significance. *Hum Pathol* 2004; 35: 1499-504.

9. Sung MT, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* 2006; 107: 2622-7.

10. Cheville JC, Wu K, Sebo TJ i sur. Inverted urothelial papilloma: is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? *Cancer* 2000; 88: 632-6.

11. Sudo T, Irie A, Ishii D, Satoh E, Mitomi H, Baba S. Histopathologic and biologic characteristics of a transitional cell carcinoma with inverted papilloma-like endophytic growth pattern. *Urology* 2003; 61: 837.

S U M M A R Y

UROTHELIAL CARCINOMA WITH AN INVERTED GROWTH PATTERN: A REPORT OF 4 CASES

T. DŽOMBETA¹, G. KRAJAČIĆ-JAGARČEC², D. TOMAS^{1,3}, O. KRAUS⁴, B. RUŽIĆ⁴, and B. KRUŠLIN^{1,3}

¹Department of Pathology, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, ²Section of Pathology, Zabok General Hospital, Zabok, ³Department of Pathology, School of Medicine, University of Zagreb and ⁴Department of Urology, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia

Aim: Urothelial (transitional cell) tumors account for about 90% of all bladder tumors. Their presentation varies from benign lesions that rarely recur to highly malignant tumors. Inverted (endophytic) growth pattern in urothelial carcinoma is particularly hard to distinguish from inverted papilloma. Morphologic criteria alone are not enough and immunohistochemical assessments must also be done, especially in cases of small size biopsy material or transurethral resections. The aim of this study was to accentuate the importance and ways of differentiation of this variable forms as their treatment and prognosis differ.

Patients and Methods: In the period from 01.01.2008. to 30.06.2009. at Department of Pathology, University Hospital "Sestre milosrdnice" four patients were diagnosed with low-grade urothelial carcinoma with an inverted growth pattern. Routine histology and additional immunohistochemistry to p53, Ki-67 and CK 7 and 20 was performed.

Results: There were three male patients aging 37, 61 and 69 years and one female aged 46 (mean 53.3 years). Three patients presented with painless hematuria while the last patient had microhaematuria as an incidental finding. Histologically, tumors formed nests of atypical urothelial cells. Very few or no mitotic figures were observed. Invasion of lamina propria was present in three specimens. Immunohistochemically, positive staining to p53 and CK 20 was observed in all four cases and staining to CK 7 in two. Staining to CK 20 was positive in 80%-100% of tumor cells while the number of p53 positive cells was between 20% and 40% in all four cases. Proliferative activity was assessed using Ki-67 antibody. The percentage of positively stained tumor cells, assessed in hot spots under high magnification (400x), was 5%, 7%, 8% and 12% (mean 8%).

Conclusion: Urothelial carcinoma with inverted growth pattern and inverted papilloma have similar morphologic features but their biological behaviour, treatment and prognosis are different. In order to avoid the urothelial carcinoma to be misdiagnosed as a benign papilloma, we find it very important to make additional investigations beside conventional histology. Immunohistochemical staining for CK 20, p53 and Ki-67, which is positive in most carcinomas, can help us make the right diagnosis.

Key words: urothelial carcinoma with an inverted growth pattern, inverted papilloma, immunohistochemistry

PRILOG OPERACIJSKOM LIJEČENJU KRVAREĆEG ULKUSA ŽELUCA I DVANAESNIKA U VITALNO UGROŽENIH BOLESNIKA

IVAN ZORIČIĆ, DARKO VUKUŠIĆ, ŽARKO RAŠIĆ, DALIBOR CRVENKOVIĆ,
NERMIN LOJO i MARKO SEVER

Klinika za kirurgiju, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Jedna od komplikacija ulkusne bolesti je gastrointestinalno krvarenje, što je uzrok značajnog mortaliteta. Sadašnja terapija gastroduodenalnog krvarenja sastoji se od hitne gastroduodenoskopije s fotokoagulacijom ili sklerozacije krvareće lezije. U slučaju da se navedenim načinom ne uspije zaustaviti krvarenje primjenjuju se šav krvareće ulkusne lezije ili resekcije želuca. Cilj ovoga rada bio je analizirati naše rezultate i metode pri kirurškom liječenju gastroduodenalnog krvarenja kao komplikacije ulkusne bolesti u životno ugroženih bolesnika. Unazad deset godina kirurški smo liječili skupinu od 47 životno ugroženih pacijenata sa simptomima obilnog, životno ugrožavajućeg, akutnog gastroduodenalnog krvarenja. Masivno gastroduodenalno krvarenje je endoskopski potvrđeno te je nakon nedostatne endoskopske terapije liječeno kirurški. S obzirom na teško opće stanje bolesnika, pretpostavilo se da ne bi preživjeli parcijalnu resekciju želuca, pa su u 47 bolesnika učinjeni šavovi krvareće ulkusne lezije, a u 20 od njih je u isto vrijeme učinjena i ligatura gastroduodenalne (AGD) ili lijeve gastične arterije (AGS). Utvrdili smo da su vitalno ugroženi bolesnici koji su liječeni kombinacijom ligature arterije i šavovima krvareće ulkusne lezije imali bolje rezultate u zaustavljanju gastroduodenalnog krvarenja te veće preživljavanje od bolesnika koji su liječeni samo šavovima krvareće ulkusne lezije, bez ligature arterija. Zaključujemo da je kombinacija ligature arterija (AGD ili AGS) i šavova krvareće ulkusne lezije pokazala bolje rezultate u zaustavljanju gastroduodenalnog krvarenja nego sami šavovi krvareće ulkusne lezije.

Ključne riječi: gastroduodenalno krvarenje, ligatura lijeve gastične arterije, ligatura gastroduodenalne arterije

Adresa za dopisivanje: Ivan Zoričić, dr. med.
Klinika za kirurgiju
Opća bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64.
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 091 3712-063; faks : +3851 37 12 038
E-pošta: ivanzoricic@net.hr

UVOD

Gastroduodenalno krvarenje je jedno od najčešćih komplikacija ulkusne bolesti. Kada je obilno, često ugrožava živote pacijenata.

Hitna gastroduodenoendoskopija s kontrolom krvareće lezije je standardni dijagnostički i terapijski postupak u takvim stanjima (1-8).

Kirurško liječenje gastroduodenalnog krvarenja (šavovi krvareće ulkusne lezije uz vagotomiju i piloroplastiku (kod krvarećeg duodenalnog ulkusa) (5, 9), odnosno resekcija želuca (kod krvarećeg želučanog ulkusa) (1,10-15) izvodi se kada je endoskopska terapija neuspješna te kada smo suočeni s

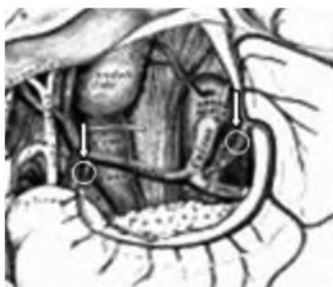
teškim kliničkim slučajevima, npr. obilno krvarenje koje životno ugrožava bolesnika (8,16-18).

BOLESNICI I METODE

Unazad 10 godina u našoj je ustanovi liječeno 47 bolesnika zbog životno ugrožavajućeg masivnog gastroduodenalnog krvarenja (pretpostavilo se da bolesnici zbog lošeg općeg stanja ne bi preživjeli opsežniji i radikalniji operacijski zahvat, kao npr. resekciju želuca).

Gastroduodenalno krvarenje je dijagnosticirano na temelju kliničke slike te gastroduodenoskopije.

Životno ugroženi bolesnici, lošeg općeg stanja, za koje se smatralo da ne bi preživjeli opsežniji zahvat, pa tako niti resekciju želuca podijeljeni su u 2 skupine. Jedna je skupina liječena kombinacijom ligature AGS (želučani ulkus,) ili AGD (duodenalni ulkus)(sl. 1) i šavovima krvareće ulkusne lezije, (6 bolesnika sa želučanim i 14 s duodenalnim ulkusom). Druga je skupina liječena samo šavovima krvareće ulkusne lezije (27 bolesnika). U bolesnika s krvarećim želučanim ulkusom učinjena je operacijska biopsija ulkusa radi verificiranja lezije. Nakon primitka PHD-a, u bolesnika s potvrđenom malignom lezijom je u drugom aktu učinjen adekvatni operacijski zahvat na želucu.



Sl. 1. Položaj ligature arterija, desno - a. gastroduodenalis; lijevo - a. gastrica sinistra

Promatrali smo letalitet i recidive krvarenja u razdoblju od dva mjeseca.

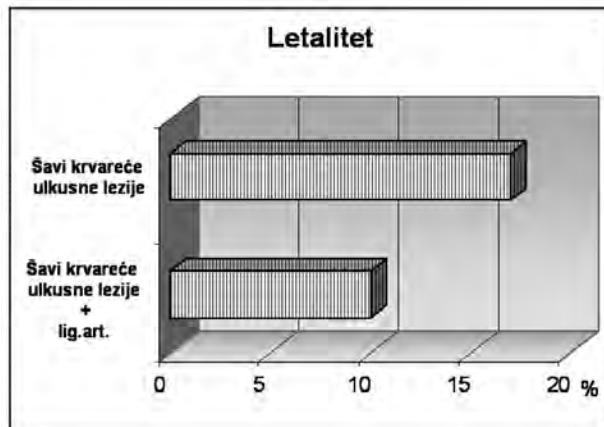
Statistički su podatci obrađeni hi-kvadrat testom i t-testom. Vrijednost $p < 0,05$ se smatrala značajnom.

REZULTATI

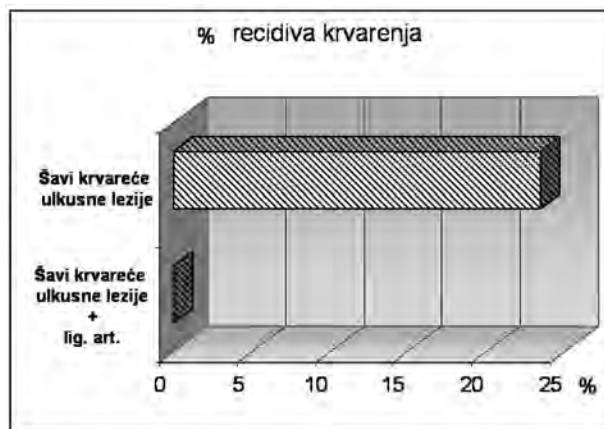
U zadnjih je 10 godina u našoj ustanovi kirurški liječeno od životno ugrožavajućeg gastroduodenalnog krvarenja šavovima krvareće ulkusne lezije kombiniranim s ligaturom AGS ili AGD 20 bolesnika, a 27 bolesnika samo šavovima krvareće ulkusne lezije. Svih 20 bolesnika, koji su liječeni šavovima krvareće ulkusne lezije kombiniranim s ligaturom arterije, imali su izvrsne rezultate u sprječavanju gastroduodenalnog krvarenja, bez recidiva krvarenja. Tijekom dva postoperacijska mjeseca imali smo samo 2 smrtna slučaja (ciroza jetre i hepatorenalni sindrom).

U skupini bolesnika liječenoj isključivo šavovima krvareće ulkusne lezije, u 6 (22,2%) pacijenata potvrđen je recidiv krvarećeg ulkusa te su oni podvrgnuti reoperaciji (3 resekcije želuca te 3 kom-

binacije šava ulkusa i ligature arterije), 4 su bolesnika završila smrtnim ishodom (14%) (3 bolesnika s resekcijom želuca te 1 s kombinacijom šava ulkusa i ligature arterije) u razdoblju od 2 mjeseca nakon operacije ($p < 0,05$) (sl. 2 i 3).



Sl. 2. Značajno niži letalitet rizičnih bolesnika s vitalnim gastroduodenalnim krvarenjem u skupini koja je liječena šavovima krvareće ulkusne lezije s ligaturom pripadajuće arterije ($p < 0,05$)



Sl. 3. Značajno niži postotak recidiva gastroduodenalnog krvarenja u rizičnih bolesnika u skupini koja je liječena šavovima krvareće ulkusne lezije s ligaturom pripadajuće arterije ($p < 0,05$)

RASPRAVA

Svi naši pacijenti, koji su liječeni zbog životno ugrožavajućeg krvarenja šavovima krvareće ulkusne lezije kombiniranim s ligaturom AGS ili AGD, pokazali su izvrsne terapijske rezultate, sa samo 2 smrtna ishoda, te 0% potvrđenih recidiva ulkusa i krvarenja.

Uobičajena terapija gastroduodenalnog krvarenja počinje endoskopskom terapijom (1-4), a ako se ona pokaže neuspješnom te u vitalno ugroženih bolesnika pristupa se kirurškom liječenju (1,10).

Standardno kirurško liječenje gastroduodenalnog krvarenja u životno ugroženih bolesnika sastoji se od ekscizije ulkusa i/ili parcijalne gastrektomije kod krvarenja iz želučanog ulkusa (koji su praćeni povišenim mortalitetom, osobito u teških i rizičnih bolesnika) te šavova ulkusa i vagotomije s piloroplastikom u bolesnika s krvarenjem iz duodenalnog ulkusa (1,5-18).

Kada usporedimo liječenje gastroduodenalnog krvarenja u rizičnih, životno ugroženih bolesnika (koji ne bi preživjeli opsežnije operativne zahvate, pa tako ni resekciju želuca) tehnikom koju smo uporabili (šavovi krvareće ulkusne lezije i ligatura AGS (krvareći želučani ulkus) ili AGD (krvareći duodenalni ulkus), sa standardnim kirurškim liječenjem masivnog gastroduodenalnog krvarenja, u naših bolesnika zamjećujemo puno bolje postoperacijske rezultate (nizak broj letalnih ishoda, recidiva ulkusa i krvarenja).

ZAKLJUČAK

Ne postoji značajna razlika između cijene ili vremena potrebnog za standardno i naše kirurško liječenje gastroduodenalnog krvarenja životno ugroženih bolesnika. Međutim, zbog boljih postoperativnih rezultata (niži mortalitet i manje recidiva krvarenja) te time i dugoročnih koristi i ušteda, u našoj ustanovi dajemo prednost šavovima krvareće ulkusne lezije kombiniranima s ligaturom pripadajuće arterije u liječenju rizičnih životno ugroženih pacijenata s gastroduodenalnim krvarenjem.

LITERATURA

1. Imhof M, Ohmann C, Roher HD, Glutig H. Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients – results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387: 327-36.
2. Naveau S, Perrier C, Mory B, Poynard T, Chaput JC. Endoscopic hemostasis for hemorrhagic gastroduodenal ulcer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 580-7.
3. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102: 139-48.
4. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Ballieres Clin Gastroenterol* 2000, 14: 391-410.

5. Millat B, Hay JM, Valleur P, Fingerhut A, Fagniez PL. French Association for Surgical Research: emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. *World J Surg* 1993; 17: 568-73.
6. Millat B, Fingerhut A, Borie F. Surgical treatment of complicated duodenal ulcers: controlled trials. *World J Surg* 2000; 24: 299-306.
7. Röher HD, Imhof M, Goretzki PE, Ohmann C. Ulcer '96 – treatment policy in emergencies (in German). *Chirurg* 1996; 67: 20-5.
8. Bernardes A, Dionísio J, Diogo D, Coelho P, Patrício J. A simple intra-operative maneuver to decrease a duodenal ulcer hemorrhage temporarily: description and anatomical bases. *Surg Radiol Anat* 2005; 27: 79-85.
9. Weinberg JA. Treatment of the massively bleeding duodenal ulcer by ligation, pyloroplasty and vagotomy. *Am J Surg* 1961; 102:158-67.
10. Ohmann C, Imhof M, Roher HD. Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24: 284-93.
11. Gegechkori IA, Neliubin AF, Gegechkori ZI. Immediate results of surgical treatment of gastroduodenal ulcer hemorrhage. *Vestn Khir Im I I Grek* 1991; 146: 14-6.
12. Cochran TA. Bleeding peptic ulcer: surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 751-78.
13. Kuttilla K, Havia T, Pekkala E, Ali-Melkkila T. Surgery of acute peptic ulcer haemorrhage. *Ann Chir Gynaecol* 1991; 80: 26-9.
14. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M i sur. The therapeutic strategies in performing emergency surgery for gastroduodenal ulcer perforation in 130 patients over 70 years of age. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 156-62.
15. Lau JYW, Chung SCS. Surgery in the management of bleeding peptic ulcers. *Ballieres Clin Gastroenterol* 2000, 14: 505-18.
16. Fisher WE, Brunnicardi FC. Duodenal Ulcer. U: Cameron JL, ur. *Current surgical therapy*. 7. izd. St Louis: Mosby, 2001, 80-4.
17. Herman M, Fromm D. Duodenal ulcer. U: Cameron JL, ur. *Current surgical therapy*. 6. izd. St Louis: Mosby, 1998, 78-83.
18. Mutter D, Marescaux J. Traitement chirurgical des complications des ulcères gastroduodénaux. U: *Encycl Med Chir, Techniques chirurgicales: Appareil digestif*. Paris: Masson, 2002, 1-6.

S U M M A R Y

A CONTRIBUTION TO SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC AND DUODENAL ULCER HEMORRHAGE IN CRITICALLY UNSTABLE PATIENTS

I. ZORIČIĆ, D. VUKUŠIĆ, Ž. RAŠIĆ, D. CRVENKOVIĆ, N. LOJO and M. SEVER

University Department of Surgery, Sveti Duh General Hospital, Zagreb, Croatia

One of the complications of gastroduodenal ulcer disease is gastrointestinal hemorrhage; it is a cause of a substantial mortality. Standard therapy of gastroduodenal hemorrhage consists of endoscope sclerosation, oversewing or resection. The aim of this study is to analyze our results and methods in treatment of life threatening patients with gastroduodenal hemorrhage.

Patients and Methods: A series of 47 life threatening patients was surgically treated in General Hospital Sveti Duh in Zagreb for gastroduodenal hemorrhage during the period of 10 years and were retrospectively analyzed. Massive gastroduodenal hemorrhage was endoscopically confirmed, and after insufficient endoscopic therapy, surgically treated. For a treatment in 47 patients (which could not survive gastric resection) we used ulcer oversewing in 20 of them combined with gastroduodenal artery (GDA) or left gastric artery (LGA) ligation.

Results: Patients which were treated with combination of artery ligation and ulcer oversewing, had better results in stopping gastroduodenal hemorrhage, lower mortality and recidivism when they were compared with group which was treated only with standard ulcer oversewing, without artery ligations.

Conclusions: Combination of artery ligation (LGA or GDA) and ulcer oversewing shows better results in stopping gastroduodenal hemorrhage than standard ulcer suture itself.

Key words: gastroduodenal hemorrhage, left gastric artery ligation, gastroduodenal artery ligation, partial gastrectomy

KIRURŠKA I IRADIJACIJSKA TERAPIJA U LIJEČENJU POSTAURIKULARNIH KELOIDA

TUGOMIR GVERIĆ, JOSIP GRAH¹, DUBRAVKO HULJEV, BORIS ZDILAR, JADRANKO BARIŠIĆ, DUBRAVKA TRAJBAR, SNJEŽANA GVERIĆ AHMETAŠEVIĆ² i ANTE IVKOŠIĆ

Klinika za kirurgiju, Opća bolnica „Sveti Duh“, ¹Institut za tumore i ²Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Liječenje keloida je veliki izazov za kliničare usprkos brojnim terapijskim protokolima do sada opisanima u literaturi. Uške ili postaurikularne regije kao sijela keloida i hipertrofičkih ožiljaka su predominantne lokalizacije i najčešće su u svezi s kirurškim liječenjem otapostaze. Poznato je nekoliko terapijskih postupaka koji uključuju injekcije steroida, kirurško odstranjenje, krioterapiju, lasersku i iradijacijsku terapiju, te farmakoterapiju. Prikazan je slučaj četvrtog recidiva keloida koji su nastali nakon kirurškog zahvata zbog otapostaze i uspješno tretirani kombinacijom kirurške i iradijacijske terapije. U liječenju se preporuča interdisciplinarni pristup koji uključuje kiruršku i iradijacijsku terapiju.

Ključne riječi: keloid, hipertrofički ožiljak

Adresa za dopisivanje: Ante Ivkošić, dr. med.
Domobranska 21
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ante.ivkoscic@hi.t-com.hr

UVOD

Keloidni ožiljci su benigne fibroproliferativne lezije koje nastaju kao rezultat ozljede dermisa. Ozljede tkiva u koje se ubrajaju razne rane nastale djelovanjem mehaničke, kemijske i termičke sile, te cijepljenje djeluju kao okidač u razvoju keloida. Keloidi i hipertrofički ožiljci se ubrajaju u dva različita oblika prekomjernog odlaganja kolagena, a nisu, kako se nekad tumačilo, različiti stadiji istoga procesa. Klinički keloidi za razliku od hipertrofičnih ožiljaka prelaze granicu ozljede i nikada spontano ne regresiraju. Sklonost njihovom razvoju je nepredvidiva i odnosi se na predisponirane pojedince, a predilekcijska mjesta su rama, vrat, uške i postaurikularna regija, premda su opisana i mnoga druga sijela keloida (1-5). Keloidi koji nastaju nakon operacijskih zahvata ponekad oblikuju velike ožiljne, nepravilne strukture koje mogu doseći i težinu od 2 kg, često udruženi sa crvenilom okolnog tkiva, svrbežom i ograničenom

funkcijom ekstremiteta, odnosno segmenta tijela zahvaćenih promjenom. Osim kozmetičkih, razlozi za njihovo liječenje mogu biti funkcijski. Dosadašnji terapijski pristupi su uključivali široki spektar kirurških tehnika, terapiju zračenjem, intradermalno injiciranje steroida, lasersku terapiju, terapija bleomicinom i enalaprilom, te u preventivne svrhe preoperativno primjenu interferona (5-9). Pokazano je da fibroblasti koji potječu iz rubova ozljede pokazuju povećanu gensku aktivnost što je u svezi s hipotezom da je osnovni uzrok nastajanja keloida povećana aktivnost fibroblasta, a novija istraživanja *in vitro* pokazuju pojačanu aktivnost enzima RAC (Ras povezan sa supstratom C3 botulinum toksina), čija aktivnost vodi povećanoj proliferaciji i migraciji fibroblasta u području keloida (4). Istraživanja u cijeljenju rane su otkrila pojačanu aktivnost transformirajućeg faktora rasta beta (TGF-beta) i vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) što pokazuje da su keloidi angiogene lezije (4).

Prikazujemo slučaj četvrtog recidiva postaurikularnih keloida, koji je uspješno tretiran kombinacijom kirurške terapije koja je uključila odstranjenje keloida, uz transpoziciju slobodnog kožnog reznja iz područja ingvinalne regije, te rekonstrukciju uški uz suportivnu terapiju površinskom radijacijom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik M.M. je 1995. podvrgnut kirurškom zahvatu ispravljanja otapostaze („klempavih ušiju“). U postoperacijskom tijeku, nakon nekoliko tjedana dolazi do razvoja keloidnih formacija koje zauzimaju postaurikularnu regiju, bez zahvaćanja uški, a veličine su 2 x 5 cm, crvenkaste boje, uz diskretnu bolnost i svrbež. Bolesnik se podvrgava ponovnom kirurškom zahvatu kojim se keloidi odstrane, ali nekoliko tjedana nakon zahvata opet dolazi do njihovog nastanka. Tada se provede terapija operirane regije zračenjem od 2 greja (Gy) u nekoliko faza, uz ponovno kirurško odstranjenje promjena. U bolesnika po treći put dolazi do recidiva keloidnih formacija, te se provede ponovno kirurško odstranjenje, sada u kombinaciji s laserskom ablacijom tijekom nekoliko faza, ali ubrzo nakon tretmana dolazi do recidiva keloida koji sada zahvaćaju i uške, te uzrokuju deformitet istih.

Početkom 2007. bolesnik se javlja na pregled, te se podvrgne kirurškom odstranjenju keloida, s rekonstrukcijom lobusa obje uške i postaurikularne regije transponiranim slobodnim kožnim reznjem iz ingvinalne regije, uz istodobnu suportivnu terapiju zračenjem jačine 4 Gy donorske regije i područja transplantata tijekom triju ciklusa koji su uslijedili u 72-satnom postoperativnom tijeku. Donorska regija je podvrgnuta površinskoj radijoterapiji zbog prevencije razvoja keloida u toj regiji.

Postoperacijski tok prolazi uredno, te u postoperacijskom praćenju od 16 mjeseci ne dolazi do razvoja keloida ni u području postaurikularne regije obostrano niti u području donorskog mjesta, odnosno obje ingvinalne regije. Važno je napomenuti da su prijašnji recidivi nastupali unutar nekoliko tjedana nakon kirurškog zahvata.



Sl. 1. Izgled bolesnika sa četvrtim recidivom keloida nakon operacije otapostaze



Sl. 2. Izgled bolesnika mjesec dana nakon učinjenog kirurškog zahvata



Sl. 3. Izgled bolesnika šest mjeseci nakon provedene terapije

RASPRAVA

Keloidi nastaju kao reakcija na ozljedu dermisa, a predstavljaju nenormalnu reakciju vezivnog tkiva. Najčešće nastaju u svezi s kirurškim postupcima kao što je otoplastika, nakon „piercinga“ uški i ostalih dijelova tijela ili trauma bilo koje geneze. Različiti terapijski postupci opisani do sada još uvijek postavljaju kirurgiju na prvo mjesto, uz pomoćnu terapiju površinskom radioterapijom, injekcijom steroida, laserskom terapijom, fizikalnom terapijom, te novijom medikamentnom terapijom enalaprilom. Neki eksperimentalni modeli koriste u terapiji enalapril, 5-fluorouracil, verapamil, bleomicin, interferon i mitomycin C (1-2, 6-9). Pojava keloida vezana je za predispoziciju bolesnika, te za njihov razvoj ne postoji prognostički čimbenik. Problem s kojim se često susreću kliničari je sklonost keloida recidivima te pri njihovoj pojavi povećanoj destrukciji okolnih tkiva i rastu. U prikazanom slučaju radi se o četvrtom recidivu keloida, nakon učinjene korekcije uški, otoplastike, te su keloidi već u tri navrata tretirani kirurškim odstranjenjem, te laserskom i površinskom radioterapijom. U četvrtom recidivu keloidi dovode do destrukcije uški, njihova lobulusa obostrano i širenja na postaurikularnu regiju u obimu većem nego u prethodnom recidivu. Primijenjeno kirurško liječenje uključilo je odstranjenje keloida uz transpoziciju slobodnog kožnog reznja iz obje ingvinalne regije, rekonstrukciju uški i postoperacijsko zračenje od 4 Gy u odnosu na prethodno od 2 Gy tri ciklusa tijekom 72 sati postoperativno, uz paralelno zračenje istom dozom obje ingvinalne regije odnosno mjesto donora.

Praćenje bolesnika tijekom 16 mjeseci pokazalo je uredno cijeljenje rana, bez formiranja ožiljaka i keloida. Važno je napomenuti da su prijašnji recidivi nastupili unutar nekoliko tjedana nakon prvog zahvata odnosno nakon ponovljenih zahvata. Razlog uspješnog tretmana može biti povećana doza površinske radioterapije u odnosu na prethodne tretmane, te rekonstrukcija kožnim reznjem iz područja regije koja nije učestalo sijelo keloida, pa držimo da je shodno tome sklonost razvoju recidiva umanjena. Donorska regija nije pokazivala u postoperacijskom praćenju nikakvu tendenciju razvoja keloida i hipertrofičnih ožiljaka.

U zaključku želimo naglasiti da se u liječenju keloida shodno opservacijama iz dostupne literature i našeg iskustva preporuča interdisciplinarni pristup koji uključuje tim plastičnog kirurga i onkologa, uz šire ekscizije područja keloida i korekcije defekata kožnim transplantatima iz regija tijela koja pokazuju manju sklonost za razvoj keloida i hipertrofičnih ožiljaka. Svakako treba razmisliti i o farmakoterapiji koja se u eksperimentalnim modelima pokazala učinkovitom kao jedan od mogućih načina liječenja.

LITERATURA

1. Liu X, Wang H, Cen Y, Li Z. Synthetic therapy for keloid in aural region. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2008; 22: 56-8.
2. Froelich K, Staudenmaier R, Kleinsasser N, Hagen R. Therapy of auricular keloids: review of different treatment modalities and proposal for a therapeutic algorithm. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1497-508.
3. Akaiishi S, Ogawa R, Hyakusoku H. Keloid and hypertrophic scar: neurogenic inflammation hypotheses. *Med Hypotheses* 2008; 71: 32-8.
4. Witt E, Maliri A, McGrouther DA, Bayat A. RAC Activity in keloid disease: comparative analysis of fibroblasts from margin of keloid to its surrounding normal Skin. *Eplasty* 2008; 8: 19.
5. Seegenschmiedt MH, Strittmatter HJ. Radiotherapy for keloids and hypertrophic scars *MMW Fortschr Med* 2008; 150: 29-31.
6. Mofikoya BO, Adeyemo WL, Abdus-salam AA. Keloid and hypertrophic scars: a review of recent developments in pathogenesis and management. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 17: 134-9.
7. Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS, Marthur RK, Jain DK. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleom. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 43-9.
8. Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaiishi S, Kuribayashi S, Tateno A. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 688-91.
9. Iannello S, Milazzo P, Bordonaro F, Belfiore F. Low-dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid-two case reports and literature review. *Med Gen Med* 2006; 8: 60.

S U M M A R Y

SURGICAL AND RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF POSTAURICULAR KELOIDS - CASE REPORT

T. GVERIĆ, J. GRAH¹, D. HULJEV, B. ZDILAR, J. BARIŠIĆ, D. TRAJBAR,
S. GVERIĆ-AHMETAŠEVIĆ² and A. IVKOŠIĆ

Sveti Duh General Hospital, ¹Institute for Tumors and ²Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Treatment of keloid remains a great challenge for clinicians, in spite of numerous therapeutic regimens reported in the literature to date. Earlobe or postauricular regions are predominant locations for postoperative keloids due to the treatment of lop ears. There are several treatments that include intralesional steroid injections, surgical excision, cryotherapy, laser therapy, radiotherapy and pharmacotherapy. A case is presented with fourth recurrence of keloids after surgical treatment of lop ears with final satisfactory outcome after combined therapy that included surgical excision, skin flap transposition and radiotherapy. It is concluded that interdisciplinary approach that includes a combination of surgery and radiotherapy results in a satisfactory outcome of keloid treatment.

Key words: keloid, hypertrophic scars

DR. JURAJ ĆURIN: OSNIVAČ OČNOG ODJELA U SPLITU

MILAN IVANIŠEVIĆ, LOVRO BOJIĆ, KAJO BUĆAN, PETAR IVANIŠEVIĆ¹ i ŽELJKO KOVAČIĆ

Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Split i ¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

Prikazan je život i djelo oftalmologa dr. Jurja Ćurina (Gdinj, *1887.-Split, †1947.). Godine 1921. osnovao je Očni odjel u Splitu, premda je kontinuirana oftalmološka služba u splitskoj gradskoj bolnici postojala već od 1902. god. Dr. Juraj Ćurin, kao šef očnog odjela, djelovao je od 1921. do 1936. Studij medicine završio je u Pragu 1914., a specijalizaciju iz oftalmologije 1921.god. u Zagrebu. Godine 1923. bio je na tečaju iz biomikroskopije na Oftalmološkoj klinici u Zagrebu u organizaciji prof. dr. L. Koeppea i prof. dr. A. Botterija. Imao je širok dijapazon oftalmoloških operacija tako da je uz katarakte operirao glaukome, strabizme, okuloplastike, dakriocistektomije, ablacije retine i dr. Bio je i šef ambulante za trahom koju je osnovao 1923. god. Napisao je znanstveno-poučnu knjižicu o trahomu i više stručnih radova. Od 1923. do 1935. bio je jedini oftalmolog u Splitu. Povremeno je odlazio i privatno ordinirao u Dubrovniku do 1926. g. Između dva rata radio je u Higijenskom zavodu, u ambulanti za očne bolesti Socijalnog osiguranja radnika u Splitu, u privatnoj očnog ambulanti, a za vrijeme II. svjetskog rata bio je aktivan u Narodnooslobodilačkom pokretu. God.1925. bio je blagajnik Slobodne organizacije liječnika Dalmacije, a 1931. izabran je za revizora u upravnom odboru Hrvatske liječničke komore u Splitu. Osim u svojoj struci bio je aktivan u društvenom i političkom životu.

Ključne riječi: Juraj Ćurin, oftalmologija, povijest medicine 20. stoljeća, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Milan Ivanišević, dr. med.
Klinika za očne bolesti
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1
21000 Split, Hrvatska
Tel: 021 556 402
E-pošta: milan.ivanisevic@kbsplit.hr

O dr. Jurju Ćurinu ima neopravdano malo podataka u medicinskoj literaturi i publikacijama, iako je bio eminentan oftalmolog između dva rata u Splitu i Dalmaciji. Osim što je od 1921. do 1936. god. vodio oftalmološku službu u Splitu, bio je osnivač i šef Očnog odjela u Splitu te jedini oftalmolog u Splitu u razdoblju od 1923. do 1935. god. Poslije Prvog svjetskog rata vodio je trahomsku ambulanu. Bio je operater širokog dijapazona. Sudjelovao je u radu Higijenskog zavoda, Doma narodnog zdravlja i Socijalnog osiguranja u Splitu. Osim liječenja bio je aktivan u tadašnjem društvenom i političkom životu.

Dr. Juraj Ćurin rođen je 2. 4. 1887. god. u Gdinju na otoku Hvaru. Potjecao je iz siromašne zemljoradničke obitelji. Otac mu je bio Juraj, a majka Antica. U putovnici iz 1929. god. piše da su mu sljedeće osobne karakteristike: srednjeg stasa, okruglog lica, kestenjaste kose i očiju, pravilnog nosa i usana, kratkih brkova i da nije nosio bradu (sl. 1).



Sl. 1. Dr. Juraj Ćurin, 1929. godine

Pučku školu završio je u rodnom mjestu, a klasičnu gimnaziju u Splitu 1907/8. godine. Medicinski studij započeo je u Grazu, nastavio u Innsbrucku da bi 1914. god. diplomirao u Pragu. Još za Austro-Ugarske bio je pristaša ideje južnoslavenskog jedinstva te je kao student 1912. sudjelovao u I. balkanskom ratu, gdje je bio teško ranjen. Zbog političkog angažiranja i rada na rušenju monarhije u tijeku studija je proganjan, a u Austro-Ugarskoj vojsci je zatvoren i jedva je izbjegao najtežu kaznu. Nakon završetka I. svjetskog rata dolazi u rodno mjesto, gdje se osobito istakao u suzbijanju pandemije „španjolske“ gripe. Ne napuštajući svoja politička opredjeljenja, morao je pobjeći iz Gdinja u Makarsku, da bi izbjegao hapšenje od talijanskih okupacijskih vlasti. Naime, budući da je otok Hvar bio okupiran od Talijana, talijanske vlasti odmah su primijetile njegov antitalijanski rad. Radio je na tome da se otok Hvar pripoji matici zemlji.

Iz Makarske je pošao u Zagreb gdje je započeo specijalizaciju iz okulistike. Sa suprugom Zlatom Katušić (vjenčao se u Donjem Miholjcu 6. 7. 1920.) imao je dvije kćerke te sina Hrvoja (Split, 1923.-1963.), koji je poslije II. svjetskog rata završio medicinu (diplomirao u Zagrebu 1952. god.) i specijalizaciju i bio je zamjenik ravnatelja Higijenskog zavoda u Splitu (1963.) (1). Dr. Juraj Ćurin specijalizaciju iz oftalmologije završio je u Zagrebu 1921. god. kod doc. dr. Kurta Hühna, predstojnika Očnog odjela bolnice u Vinogradskoj ulici (2,3).

Kao specijalist za očne bolesti prispio je u Split te od 12. kolovoza 1921. ordinira u Bana Jelačića ul. br. 4. (4). Ordinaciju mu je prepustio kolega dr. I. Petković koju je držao u podnajmu kod općinskog činovnika M. Kulića. Dr. Ćurin je M. Kuliću mjesečno plaćao 2000 Kruna (5).

Odlukom Zdravstvenog odsjeka za Dalmaciju u Splitu i ondašnje Pokrajinske bolnice u Splitu povjerenje mu je vođenje Očnog odjela pri bolnici. U splitskoj bolnici počinje raditi 1. rujna 1921. god. Prije dr. Ćurina oftalmološku službu u splitskoj bolnici vodio je okulist dr. Erwin Treu od 1902. god., ali bez stalnog broja kreveta koristeći se kirurškim krevetima. Naime, nakon Prvog svjetskog rata osnivaju se prvi bolnički odjeli: ginekološki 1919., a interni i kirurški 1920. god. Očni odjel u Splitu postoji od 1921. g. u sklopu kirurgije. Ispočetka je imao jednu sobu sa 8 kreveta, a kasnije je dobio još jednu sobu sa 8 kreveta ili ukupno 16 i jednu manju radnu prostoriju od 8 m² koju su zajedno koristili okulist i otorinolaringolog sve do 1946. godine (sl. 2) (6,7).



Sl. 2. Stara splitska bolnica

To je sve potvrđeno i rješenjem Banske uprave br. VI-40369/14 od 22. prosinca 1930. godine (8). Od 20. do 29. ožujka 1923. g. dr. Ćurin je bio na "Tečaju biomikroskopije" na Oftalmološkoj klinici u Zagrebu u organizaciji prof. dr. Leonharda Koeppa iz Hallea i prof. dr. Alberta Botteri (sl. 3) (9).



Sl. 3. Tečaj biomikroskopije na Oftalmološkoj klinici u Zagrebu 1923. g. (Dr. J. Ćurin drugi s lijeva stoji, prof. dr. A. Botteri drugi s desna sjedi, prof. dr. L. Koeppa u sredini)

Pored rada na odjelu vodio je i ambulantu za trahom (10). Državnu besplatnu ambulantu za trahom osnovao je 1923. god., jer je bilo mnogo trahomom zaraženih osoba poslije rata, a kapacitet bolnice nije bio dovoljan. U Dalmaciji se prije I. svjetskog rada za trahom gotovo nije ni znalo. Zarazu su sa sobom donijeli vojnici pri svršetku rata pa se ona širila po svim selima i gradovima (11). Ambulanta za trahom bila je smještena u tadašnjoj Sarajevskoj ulici br. 4. Na početku rada ambulante pomoćnici su bili Zvezdana i Vicko Ljubić. God. 1925. i 1926. ukupno je bilo 370 pregledanih bolesnika s trahomom, a operacija učinjenih zbog trahoma 30 (sl. 4) (12).



Sl. 4. Pregled bolesnika u trahomskoj ambulanti

Ambulanta je tridesetih godina zatvorena zbog tada malog broja trahomom zaraženih osoba (13). Dr. Ćurin je napisao i manju znanstveno-poučnu knjižicu o trahomu 1924. i 1926. god. te više stručnih članaka (14,15). Prema upisniku bolesnika Pokrajinske bolnice u Splitu god. 1921. (od lipnja

do prosinca) hospitalizirano je 95 očnih bolesnika, 1/4 imala je trahom, a gotovo 1/10 ekcematozni keratokonjunktivitis. Primali su se još i bolesnici s kataraktom (senilne, kongenitalne, komplikate), s glaukomom, strabizmom, dakriocistitisom, ulkusom serpens, entropijem, ozljedama oka, trihijazom, makulom i leukomima rožnice, čak je primljen i jedan bolesnik s ablacijom retine (16). God. 1923. bilo je 82% hospitaliziranih oftalmoloških bolesnika iz područja današnje Županije splitsko-dalmatinske (17). God. 1926. liječeno je 183 bolesnika s bolestima oka i njegovih adneksa (12). Prema knjizi operacija gradske bolnice iz 1927. i 1928. god. dr. Ćurin je načinio 88 odnosno 105 operacija i to: katarakte (senilne - *extractio cataractae c. iridectomia*, sekundarne - *discissio cataractae*, kongenitalne - *discissio*, traumatske - *extractio cat. linearis*), kronični i akutni glaukom (*trepanatio s. Elliot, iridectomia*), ozljede oka (*excisio prolapsus iridis, suturae corneae*), strabizme konvergentne i divergentne (*tenotomia*), epiteliome oka i vjeđa, ekstirpacije suzne vrećice kod dakriocistitisa, pterigije, plastične operacije vjeđa (entropij, ektropij, ptoza, blefarospazam, simblefaron), enukleacije oka, egzenteracije orbite, punkcije prednje sobice, optičke iridektomije i dr. (18). U knjizi operacija za 1931. god. piše da je operirao 7 ablacija retine metodom kauterizacije (19). Rabila se uglavnom kokainska anestezija, a za djecu i teže operacije eterska i kloretilska. Asistent je najčešće bio kirurg dr. Ljubo Klaić (radio u Zadru 1910.-1915., umro 1935.) (18,19). Operacije su se vrlo često radile i poslije podne zbog zauzetosti operacijske dvorane od drugih specijalnosti. Naime, u to vrijeme, u bolnici postoji samo jedna operacijska dvorana za sve specijalnosti.

Nije se bavio samo liječenjem. Nakon osnivanja Zemljoradničke stranke poslije Prvog svjetskog rata priključio se toj stranci i bio u njoj angažiran. Borio se da se ukine najamnički rad i da se riješi agrarna reforma, kako bi zemlja pripala onome tko je obrađuje. God. 1925. glavna godišnja skupština Slobodne organizacije liječnika Dalmacije za blagajnika izabire dr. Juru Ćurina. God. 1931. u upravnom odboru Liječničke komore u Splitu revizor je bio dr. Jure Ćurin (20). Od 1927. do 1936. honorarno je radio u Higijenskom zavodu Split (21). U ožujku 1939. na jednoj sjednici Općinskog vijeća u Splitu dr. J. Ćurin pokrenuo je akciju za gradnju novog paviljona za tuberkulozne bolesnike (22). God. 1928. sagradio je kuću u Botičevom šetalištu br. 9 (danas br. 3) u kojoj je stanovao do kraja života. Prije toga

stanovao je u Istarskoj ul. br. 4 (12). U razdoblju od 1923. do 1935. dr. Ćurin je bio jedini liječnik specijalist za očne bolesti u Splitu. Kako do 1926. god. nije bilo u Dubrovniku oftalmologa, povremeno je odlazio i privatno ordinirao. Imao je i privatnu ordinaciju u starom dijelu grada na Mihovilovom trgu 8 (danas Mihovilova širina 11) gdje su prethodno radili okulisti dr. Erwin Treu i dr. Šimun Tudor (23). U isto je vrijeme radio u ambulanti za očne bolesti socijalnog osiguranja radnika.

Očni odjel je vodio do 1936. godine kao šef volonter. Njegov rad u Splitu ostat će trajno zabilježen i pamtit će se kao osnivač Očnog odjela (24). Prilikom primopredaje kirurških instrumenata i pribora na očnom odjelu Državne bolnice u Splitu između dr. J. Ćurina i novopostavljenog dr. Dinke Šakića na dan 30. 7. 1936. g. na spisku su bili: Grafeovi nožići za kataraktu, kose lancete za rožnicu, škarice za šarenicu po Weckeru, trepanai (Elliot) od 1.5 mm, fliete, nožići za discisiju, škarice za tenotomiju, ravne škarice, zavinute škarice, male kapsul pincete, kapsul pincete po Nižetiću, zavinute iris pincete, kirurške male pincete, rastezači za kožu za suznu vrećicu (po Axenfeldu), kukice za kožu, dvostruka oštra žlica, binokularna lupa po Bergeru, zidna lampa za oftalmoskopiranje po Fuchsu, Mortonov oftalmoskop, električni Mayov oftalmoskop, Hammerova lampa s reostatom, bijela drvena tabla za osvjetljenje optotipa za pregled vida, zavinuta igla za vađenje stranog tijela, blefarostati po Desmarresu, male i velike drvene kutije za instrumente (25).

Zajedno s mnogim drugim splitskim liječnicima pomagao je antifašističku borbu u kojoj je od lipnja 1944. god. i aktivno sudjelovao. Radio u Oblasnoj bolnici VIII. dalmatinskog korpusa još kratko vrijeme nakon završetka rata. Dr. Juraj Ćurin nakon demobilizacije nastavlja s radom u Državnom zavodu za socijalno osiguranje filijale u Splitu. Umro je 29. 4. 1947. god. u 60. godini života u splitskoj bolnici od embolije pluća nakon operacije ingvinalne hernije. Pokopan je na groblju Lovrinac u Splitu (26).

L I T E R A T U R A

1. Ćurin S. 60 godina Zavoda za zaštitu zdravlja u Splitu. Split: Biblioteka Zavoda za zaštitu zdravlja, 1982, 246.

2. Štambuk V, Zlatar P, Krstulović S i sur. Povijest oftalmologije na području Dalmacije, razvoj i sadašnje stanje. Acta Ophthalmol Iug 1986; 24 (Supl. 3): 121-9.

3. Dorn V, Dugački V. Kroaten als Mitglieder der DOG und Beziehungen der kroatischen Augenärzte zur deutschen Ophthalmologia. Klin Monatsbl Augenheilkd 2003; 220: 433-8.

4. Novo doba 1921 Aug 9; 3 (col 2).

5. Život 1922 Jul 13; 3 (col 4).

6. Kečkemet D. Stara splitska bolnica, 1794-1964. Split: „Slobodna Dalmacija“; 1964, 31.

7. Šakić D. Investicijski program Očnog odjela (historijat, poglavlje I), 1956.

8. Karaman K, Ivanišević M. Klinika za očne bolesti. U: Mirić D. i sur, ur. Osamnaest godina Kliničke bolnice Split. Split: Jedinica za znanstveni rad KB Split; 2004, 91-9.

9. Pavišić Z, Dugački V. Značenje znanstvenog, stručnog i nastavnog rada prof. dr. Alberta Botterija za razvoj oftalmologije u Jugoslaviji. Lijec Vjesn 1980; 102: 43-7.

10. Zlatar P. Odjel za očne bolesti. U: Uglešić B, ur. 190 godina splitske bolnice. Split: Znanstvena jedinica OB Split; 1984, 115-8.

11. Sfarčić A. Higijenski zavod Trogir-Split. Split: Splitska tiskara E. Desman, 1930, 28.

12. Splitski almanah za god. 1925.-1926. Split: Hrvatska štamparija, 1927, 66.

13. Škarić J. Deset godina Higijenskog zavoda. Split: Primorska štamparija, 1933, 27.

14. Ćurin J. Trahom (brošura). Split: Državna besplatna ambulanta za trahom, 1926.

15. Ćurin J. Operacija ektropija po dr. A.E. Goldfederu. Lijec Vjesn 1936; 58: 204-5.

16. Upisnik bolesnika Pokrajinske bolnice u Splitu 1921 (Državni arhiv u Splitu, OBS 5)

17. Upisnik bolesnika 1923 (Državni arhiv u Splitu, OBS 7)

18. Knjiga operacija 1927 i 1928 (Državni arhiv u Splitu, br. 29)

19. Knjiga operacija 1930 do 1932 (Državni arhiv u Splitu, OBS 57)

20. Šimunković M. Povijest Slobodne organizacije liječnika Hrvatske. Lijec Vjesn 1957; 79: 446-56.

21. Ćurin S. 60 godina Zavoda za zaštitu zdravlja u Splitu. Split: Biblioteka Zavoda za zaštitu zdravlja; 1982, 280.

22. Piplović S. Izgradnja Splita između dva svjetska rata. Split: Društvo arhitekata Splita, 2008, 132.

23. Telefonski imenik 1940 direkcija Split. Split: Hrvatska narodna tiskara Stjepan Vidović, 1940, 5.

24. Požar P. Znameniti i zaslužni Splitskani te spomen na vrijedne osobe u splitskoj povijesti (1700 godina). Split: Dalmacija papir; 2001, 92.

25. Personalni dosje dr. J. Ćurina br. 3422/36.

26. Grgičević V. Usmeno priopćenje. Split, 2006.

S U M M A R Y

DR. JURAJ ĆURIN: FOUNDER OF OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT IN SPLIT

M. IVANIŠEVIĆ, L. BOJIĆ, K. BUĆAN, P. IVANIŠEVIĆ¹ and Ž. KOVAČIĆ

University Department of Ophthalmology, Split University Hospital Centre and ¹School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

The paper describes the life and work of an ophthalmologist, Juraj Ćurin (Gdinj, *1887 – Split, †1947). In 1921, he founded Department of Ophthalmology in Split, although permanent ophthalmologic service had existed at the Old City Hospital in Split from 1902. Dr. Juraj Ćurin headed Department of Ophthalmology from 1921 till 1936. He graduated from the Prague School of Medicine in 1914 and served residency in ophthalmology in Zagreb in 1921. In 1923, he attended the course on biomicroscopy at University Department of Ophthalmology in Zagreb, organized by Professor L. Koeppel and Professor A. Botteri. Dr. Ćurin performed a vast range of ophthalmologic surgeries for cataract, glaucoma, strabismus, oculoplastic surgery, dacryocystectomy, retinal detachment, etc. Dr. Ćurin was also head of trachoma service he founded in 1923. He wrote a scientifically instructive booklet on trachoma and several other papers. From 1923 till 1935, he was the only ophthalmologist in Split. Until 1926, he occasionally was going to Dubrovnik for his private practice there. Between two World Wars, he was working at the Institute of Public Health, Social Insurance Eye Service, for active population in Split. During World War II, he was active in the National Liberation Movement. In 1925, he was treasurer of the Doctors' Free Organization of Dalmatia, and in 1931 auditor at the main board of the Croatian Medical Chamber in Split. Besides his doctor practice, he was also very active in social and political life.

Key words: Juraj Ćurin, ophthalmology, 20th century history of medicine, Croatia

IVO JAJIĆ

ŽIVOT S REUMATOLOGIJOM

Zagreb: Medicinska naklada, 2009.

Tvrđi uvez, format 24,5x17,5 cm,

204 stranica, 123 ilustracije.

ISBN 978-953-176-452-0 CIP 706010

Nakon 45 godina radnog vijeka i života s reumatologijom, umirovljeni profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta prof. dr. sc. Ivo Jajić i jedan od naših vodećih reumatologa čitateljima podastire svoja sjećanja u obliku knjige koja ima prvenstveno zadaću dati upute i savjete svima onima koji se žele baviti reumatologijom, granom medicine koja sve više osvaja svijet. Nakon autobiografskog uvoda, u kojem profesor Jajić u kratkim crtama opisuje svoje školovanje, studij, staž, specijalizaciju i interese u privatnom životu (npr. zanimanje za umjetničku fotografiju), opisuje svoje doprinose edukaciji kako liječnika tako i bolesnika. Naveden je popis njegovih stručnih i znanstvenih radova – impozantna brojka od 462 rada u renomiranim medicinskim časopisima od god. 1962. do zaključenja rukopisa za knjigu (2006.). Također je dat popis objavljenih priručnika, udžbenika i monografija (u većini ih je on je jedini ili prvi autor) – ne manje impozantna brojka od 61 knjige.

Budući da je naš uvaženi stručnjak u svojoj karijeri bio pozivan na brojne kongrese i druge znanstvene skupove na čitavoj zemaljskoj kugli, on donosi sjećanja na te važne manifestacije koje su doprinijele ne samo njegovu osobnom ugledu, već i afirmaciji i ugledu hrvatske reumatologije u svijetu. Sudjelujući na tim brojnim skupovima u 42 zemlje svih kontinenata, od kojih je neke službeno posjetio i više puta, donosi ne samo informacije o tim skupovima i susrete s vodećim svjetskim reumatolozima, već i na zanimljiv, gotovo beletristički način, opisuje gradove i zemlje domaćina. U daljnjem tijeku izlaganja profesor Jajić navodi vlastita 23 otkrića u reumatološkoj znanosti, članstvo i funkcije u raznim reumatološkim udruženjima (u mnogima je bio predstavnik Republike Hrvatske), nagrade i priznanja koje



je zaslužio (od kojih su neke visokog ranga) te popis projekata koje je ili vodio ili pojedincima bio mentor.

Među nekoliko autobiografija naših liječnika, koje su se pojavile posljednjih godina, ova se knjiga izdvaja svojom utemeljenošću, zanimljivošću i obiljem podataka, i meni kao povjesničaru medicine, pruža dragocjenu građu za poznavanje struke koja na našim prostorima i nije tako stara, a koja zadire u mnoge pore liječničke znanosti. Profesor Jajić nam je prikazao ne samo kako živjeti s reumatologijom nego i kako živjeti reumatologiju.

VLADIMIR DUGAČKI

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, 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 proredom (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 omoguće 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 redoslijedu 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 redoslijedu 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. Emerg 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 pristizu.

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, Pećina 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. 1 • pp 1-70 Zagreb, March 2010

Table of Contents

- 3 Leading Article**
Non-pharmacological methods of stroke prevention
M. Planjar-Prvan
- 9 Original Papers**
Impact of the family socioeconomic status on health related quality of life in children operated on for congenital heart defects
E. Tahirović, H. Begić, A. Sutović, H. Tahirović
- 17 Using of household budget survey data for public health monitoring of dietary habits in Croatia – DAFNE initiative**
K. Antonić-Degač, M. Kamenski, D. Katić, M. Butigan, Z. Laido, A. Kaić-Rak, J. Pucarín-Cvetković, A. Trichopolou, A. Naska, V. Bountziouka
- 23 Reviews**
Caesarean section of request because of labor pain – bioethical and legal views
A. Frković, Z. Bošković
- 33 Y-chromosome from evolution to forensics – an overview**
B. Gršković, G. Mršić
- 41 Clinical Observations**
Ocular dirofilariasis: a case report
Ž. Janjetović, Ž. Vuković Arar, M. Tomić Paradžik, L. Šašina, M. Bitunjac, G. Lojen, A. Marinculić
- 47 Urothelial carcinoma with inverted growth pattern: a report of 4 cases**
T. Džombeta, G. Krajačić-Jagarčec, D. Tomas, O. Kraus, B. Ružić, B. Krušlin
- 51 A contribution to surgical treatment of gastric and duodenal ulcer hemorrhage in critically unstable patients**
I. Zoričić, D. Vukušić, Ž. Rašić, D. Crvenković, N. Lojo, M. Sever
- 55 Case Report**
Surgical and radiological treatment in postauricular cheloids
T. Gverić, J. Grah, D. Huljev, B. Zdilar, J. Barišić, D. Trajbar, S. Gverić Ahmetašević, A. Ivkošić
- 59 Short Review**
Dr. Juraj Ćurin: founder of Ophthalmology Department in Split
M. Ivanišević, L. Bojić, K. Bućan, P. Ivanišević, Ž. Kovačić
- 65 Book Review**
- 67 Letter to the Editor**
- 70 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 64 Br. 1 • Str. 1-70 Zagreb, ožujak 2010.

Sadržaj

- 3 Uvodnik**
Nefarmakološke metode prevencije moždanog udara
M. Planjar-Prvan
- 9 Izvorni radovi**
Povezanost socijalnoekonomskog stanja obitelji i kvaliteta života djece nakon operacije urođene anomalije srca
E. Tahirović, H. Begić, A. Sutović, H. Tahirović
- 17 Javnnozdravstveni aspekt praćenja prehrambenih navika temeljem istraživanja potrošnje u kućanstvima – inicijativa DAFNE**
K. Antonić-Degač, M. Kamenski, D. Katić, M. Butigan, Z. Laido, A. Kaić-Rak, J. Pucarín-Cvetković, A. Trichopolou, A. Naska, V. Bountziouka
- 23 Pregledi**
Carski rez na zahtjev zbog porodne boli – bioetički i pravni pogledi
A. Frković, Z. Bošković
- 33 Kromosom Y: od evolucije do forenzike**
B. Gršković, G. Mršić
- 41 Klinička zapažanja**
Okularna dirofilarioza – prikaz bolesnice
Ž. Janjetović, Ž. Vuković Arar, M. Tomić Paradžik, L. Šašina, M. Bitunjac, G. Lojen, A. Marinculić
- 47 Urotelni karcinom invertiranog načina rasta – prikaz 4 bolesnika**
T. Džombeta, G. Krajačić-Jagarčec, D. Tomas, O. Kraus, B. Ružić, B. Krušlin
- 51 Prilog operacijskom liječenju krvarećeg ulkusa želuca i dvanaesnika u vitalno ugroženih bolesnika**
I. Zoričić, D. Vukušić, Ž. Rašić, D. Crvenković, N. Lojo, M. Sever
- 55 Prikaz bolesnika**
Kirurška i iradijacijska terapija u liječenju postaurikularnih keloida
T. Gverić, J. Grah, D. Huljev, B. Zdilar, J. Barišić, D. Trajbar, S. Gverić Ahmetašević, A. Ivkošić
- 59 Kratki osvrt**
Dr. Juraj Čurin – osnivač Očnog odjela u Splitu
M. Ivanišević, L. Bojić, K. Bućan, P. Ivanišević, Ž. Kovačić
- 65 Prikaz knjige**
- 67 Pismo Urednici**
- 69 Upute autorima**