

ACTA CHIRURGICA CROATICA

SLUŽBENI ČASOPIS HRVATSKOGA KIRURŠKOG DRUŠTVA HLZ-A
OFFICIAL JOURNAL OF THE CROATIAN SOCIETY OF SURGERY



www.hkd.com.hr

IMPRESSUM

Izdavač / Publisher

Hrvatsko kirurško društvo Hrvatskoga liječničkog zbora
Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb
Croatian Society of Surgery - Croatian Medical Association
Department of Surgery, University Hospital Centre Zagreb

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief

Mate Majerović

Zamjenik glavnog urednika / Co-Editor-in-Chief

Božidar Župančić

Tajnici / Secretaries

Goran Augustin, Petar Matošević

Urednici / Editors

N. Družijanić (Split), G. Kondža (Osijek), M. Margaritoni (Dubrovnik), A. Muljačić (Zagreb),
L. Patrlj (Zagreb), V. Radonić (Split), Ž. Rašić (Zagreb), M. Stanec (Zagreb), Z. Stanec
(Zagreb), Ž. Sutlić (Zagreb), B. Šebečić (Zagreb), M. Uravić (Rijeka), M. Zovak (Zagreb)

Urednički odbor / Editorial Board

B. Anić (Zagreb), G. Bačić (Rijeka), I. Bačić (Zadar), I. Baća (Bremen), M. Bartol (Pakrac), H.
Becker (Göttingen), Lj. Begić (Požega), M. Bekavac Bešlin (Zagreb), L. Bijelić (Washington),
B. Biočina (Zagreb), T. Boić (Zabok), D. Boljkovac (Zagreb), R. Čulinović Čaić (Čakovec), S.
Davila (Zagreb), M. Doko (Zagreb), B. Fila (Bjelovar), S. Gašparić (Koprivnica), N. Gusić
(Pula), Z. Jukić (N. Gradiška), R. Karlo (Zadar), Ž. Kaštelan (Zagreb), J. Kiš (Vinkovci), D.
Klapan (Našice), A. Koprek (Varaždin), J. Kovjanić (Sisak), M. Ledinsky (Zagreb), T. Luetić
(Zagreb), I. Madžar (Šibenik), K. Makar (Zagreb), D. Manojlović (Vukovar), P. Miklić (Zagreb),
H. J. Mischinger (Graz), Đ. Miškić (Sl. Brod), J. Muller (Berlin), Z. Perko (Split), D. Prgomet
(Zagreb), F. M. Riegler (Beč), J. Samardžić (Sl. Brod), N. Senninger (Münster), Z. Slobodnjak
(Zagreb), Z. Tutek (Karlovac), S. Višnjić (Zagreb), Č. Vukelić (Gospić)

Adresa uredništva / Editorial Office

Acta Chirurgica Croatica
Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb
E-mail: petra.matjasec@kbc-zagreb.hr

Naklada / Circulation

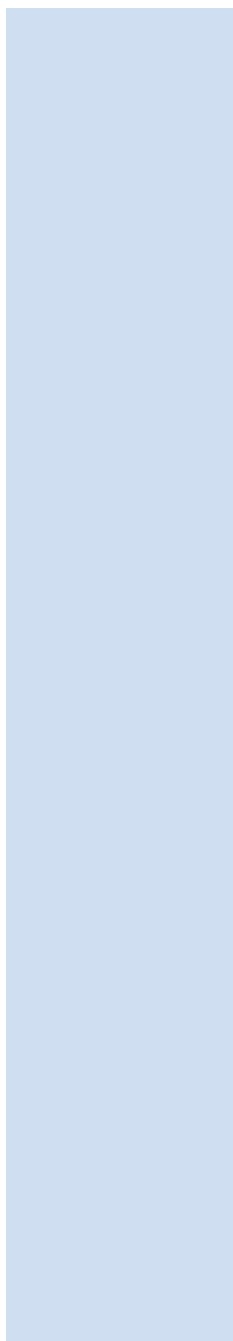
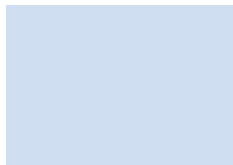
700

Službeni časopis / Official Journal of

Hrvatskoga kirurškog društva - Croatian Society of Surgery
Hrvatskoga društva za dječju kirurgiju - Croatian Society of Pediatric Surgeons
Hrvatskoga društva za endoskopsku kirurgiju - Croatian Society for Endoscopic Surgery

Sadržaj / Contents

- 5 | **RIJEČ UREDNIKA / EDITORIAL**
- 7 | **PREGLEDNI ČLANCI / REVIEWS**
- 7 | HRVATSKI TRAUMA SUSTAV – JE LI NAM POTREBAN?
Croatian trauma system - is there a need?
T. Antoljak
- 13 | AKUTNI ABDOMEN KOD TRUDNICA I BABINJAČA
Acute abdomen in pregnancy and postpartum period
M. Majerović, G. Augustin
- 19 | UKOTVLJENA INTRAMEDULARNA OSTEOSINTEZA PRIJELOMA DONJIH EKSTREMITETA U OPĆOJ
BOLNICI KARLOVAC
Locking intramedullary osteosynthesis of lower extremity fractures in General Hospital Karlovac
Ž. Korać, N. Božić-Božo, B. Bakota, A. Janković, Z. Grbačić
- 25 | UNUTARSTANIČNI SIGNALNI PUTEVI U KARCINOGENEZI KOLOREKTALNOG TUMORA
Intracellular pathways in colorectal carcinogenesis
S. Badžek, V. Lesko Kelović, S. Pleština, J. Prejac, M. Majerović, G. Augustin
- 35 | NAŠA ISKUSTVA U PRIMJENI TACHOSILA® U HEPATOBILIJARNOJ KIRURGIJI
Tachosil® in hepatobiliary surgery - our experience
M. Škegro, O. Deban, G. Pavlek
- 39 | **PRIKAZI SLUČAJEVA / CASE REPORTS**
- 39 | STRIJELNA OZLJEDA ABDOMENA
Gunshot wound to the abdomen
D. Korolija-Marinić, G. Pavlek, G. Augustin, I. Krhen, P. Matošević, M. Škegro
- 43 | **RETROSPEKTIVNE STUDIJE / RETROSPECTIVE STUDIES**
- 43 | KIRURŠKO LIJEČENJE PRIJELOMA POTKOLJENICE
Surgical treatment of tibial fractures
I. Koprivčić, I. Lovrić, G. Kondža, V. Farkaš, M. Babić
- 45 | PRIJELOMI DISTALNOG OKRAJKA NADLAKTIČNE KOSTI KOD DJECE
Fractures of distal humerus in children
V. Farkaš, I. Lovrić, G. Kondža, I. Koprivčić, M. Rimac
- 49 | **NASTAVNI ČLANCI / TEACHING ARTICLES**
- 49 | HEAD INJURIES
Ozljede glave
J. Husar, I. Oserohwovo
- 55 | **OSVRT NA STRUČNI SKUP / EXPERT MEETING REVIEW**
- 55 | HEMOROIDI - DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE
Hemorrhoids - diagnostics and treatment
- 57 | **IN MEMORIAM**
- 59 | **UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**



Poštovane kolegice i kolege,

vođeni željom i nastojanjem da vam predstavimo zanimljive i korisne kirurške teme, pripremili smo broj Acte Chirurgice Croatice koji je pred vama. Cilj je uredništva nastaviti s kontinuiranim izdavanjem časopisa koji će kroz godine postati dio vaše biblioteke priručnika.

Posebno želim zahvaliti autorima koji su uložili velik trud u pisanje članaka i na taj način s nama podijelili dio svoga znanja. Također, potičem vas, čitatelje i kolege, da se uključite u rad časopisa te postanete naš autor. Pošaljite nam svoja razmišljanja i sugestije. U očekivanju nastavka suradnje, prepuštam vas stručnim temama koje smo vam pripremili.

Prof. dr. sc. Mate Majerović

Predsjednik Hrvatskoga kirurškog društva

HRVATSKI TRAUMA SUSTAV – JE LI NAM POTREBAN?

Croatian trauma system - is there a need?

Skraćeni naslov: Hrvatski trauma sustav

Tonisav Antoljak¹

Sažetak

Usprkos svim mjerama policijske prevencije, smrtnost uslijed prometnih nesreća u Hrvatskoj kontinuirano ostaje za 40% viša od prosjeka EU, a čak dva puta viša u odnosu na zapadne zemlje s uređenim trauma sustavom. To dokazuje da bi i zdravstveni sustav trebalo reorganizirati u ovom segmentu te da bi Hrvatska konačno morala napustiti dosadašnji fragmentirani pristup u zbrinjavanju hitnih ozljeđenika i prihvatiti umreženje prehospitalne, akutno-bolničke, rehabilitacijske i javno-zdravstvene komponente u jedinstveni lanac trauma sustava.

Oslanjajući se na međunarodna iskustva, rad prikazuje koncept, pet metodoloških stupnjeva i četiri ključne odrednice u stvaranju uspješnog trauma sustava. Pojedine mjere posebno su objašnjene sa smjernicama budućeg djelovanja. Potencijalni učinak na smanjenje smrtnosti uslijed prometnih nesreća u Hrvatskoj procijenjen je na 29% što bi donijelo društvenu uštedu u iznosu od 8% ukupnog zdravstvenog proračuna. Međutim, pojedini segmenti trauma sustava ne mogu se pojedinačno „optimizirati“ pa sve kliničke i financijske odluke moraju biti planirane isključivo na integralnoj razini.

Ključne riječi

trauma sustav, smrtnost uslijed prometnih nesreća, umreženje, organizacija zdravstvene skrbi

Abstract

Despite preventive program implemented by police forces, death rate due to road traffic accidents in Croatia remains at an unacceptable level. It is 40% higher than EU average and even two times higher than in Western countries with an established trauma system. These numbers clearly demonstrate that our health care system should be restructured in this segment. The main idea should be to abandon the current fragmented

approach to the care of severely injured patients and to adopt a networking of prehospital, acute hospital, rehabilitation and public health components into a single chain of Croatian trauma system.

Following international experience, this paper presents the concept, five methodological levels and four key determinants in creating a successful trauma system. Certain measures are specifically explained with guidelines for future action. Potential impact on death rate due to road traffic accidents in Croatia is estimated at 29% and social savings at 8% of total health care expenditure. However, trauma system segments cannot be "optimized" separately. Therefore, all clinical and financial decisions must be planned on the integral level only.

Keywords

trauma system, death rate due to road traffic injuries, networking, organization of health care

Uvod

Smrtnost zbog prometnih nesreća u Republici Hrvatskoj viša je za 40% od prosjeka članica EU te skoro dva puta u odnosu na zemlje s uređenim trauma sustavima. Primjerice, 2009. na hrvatskim je cestama pogibalo 11,6 osoba/100.000 stanovnika, a u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj 3,5-3,6 osoba/100.000 stanovnika. Prosjek EU za istu je godinu iznosio 6,9 /100.000 stanovnika [1].

Postojeće stanje potaknulo je Vladu Republike Hrvatske još davne 1994. na donošenje Nacionalnog programa sigurnosti cestovnog prometa. Cilj je bio preventivnim djelovanjem policije, uz modernizaciju represivnih mjera te edukaciju građana, smrtnost smanjiti „na razinu srednje i najbrojnije skupine europskih zemalja prema broju poginulih u odnosu na broj stanovnika“ [2]. Navedeni ciljevi nisu ostvareni, jer je umjesto planiranih 12 osoba/100.000 stanovnika stvarno

¹ Klinika za kirurgiju, Zavod za traumatologiju i koštano-zglobnu kirurgiju, KBC Zagreb
Specijalist kirurg, subspecijalist traumatolog, Manager za trauma sustav, NATO manager za masovne nesreće,
Manager za krizna stanja u medicini Svjetske zdravstvene organizacije
Korespondencija: Dr. sc. Tonisav Antoljak, dr. med., KBC Zagreb, Klinika za kirurgiju, Kišpatičeva 12, 10 000
Zagreb, Hrvatska, e-mail: tonisav.antoljak@vip.hr

poginulo 15 osoba/100.000 stanovnika tijekom 2003., a umjesto planiranih 11 osoba/100.000 stanovnika tijekom 2005. stvarno je poginulo 12,69 osoba/100.000 stanovnika [2]. Budući da je kod nas 2008. poginulo 14 osoba/100.000 stanovnika, mala je vjerojatnost da će se 2010. ostvariti željena brojka od 8 poginulih osoba/100.000 stanovnika. Uostalom, na slab uspjeh upozorava i predzadnje izvješće o provedbi nacionalnog programa sigurnosti cestovnog prometa u kojem se jasno izražava nezadovoljstvo dosadašnjim stanjem te se poziva na „bitno veći angažman svih subjekata čiji je djelokrug rada vezan za sigurnost cestovnog prometa“ [3].

Očito je da se izoliranim mjerama prevencije, odnosno represijom i edukacijom, kod nas ne može smanjiti smrtnost uslijed prometnih nesreća, a takva je spoznaja posve u skladu s inozemnim iskustvima.

Trauma sustav

Smrti u prometnim nesrećama nastaju u tri vremenska perioda. Prema istraživanjima provedenim u zapadnim zemljama prije uvođenja trauma sustava, unutar nekoliko minuta pogiba 50% osoba zbog laceracije mozga ili moždanog debela, srca, aorte i drugih velikih krvnih žila. Čak i teorijski, vrlo mali broj ozljeđenika može biti spašen, prvenstveno zbog težine ozljeda. Daljnjih 15% osoba umire 1-4 sata nakon prometne nesreće, i to zbog epiduralnog ili subduralnog hematoma, hematomotoraksa, rupture slezene, laceracije jetre, prijeloma zdjelice i sličnih ozljeda sa znatnim krvarenjem. U idealnim okolnostima, njih bi se moglo spasiti pomoću resuscitacijskih mjera tijekom transporta do bolnice te pomoću hitnog kirurškog liječenja. Konačno, nekoliko dana do nekoliko tjedana od ozljeđivanja umire 35% stradalih, većinom zbog sepse i multiorganskog zatajenja. Izravni utjecaj na intenzitet navedenih komplikacija imaju svi medicinski postupci u prethodnom periodu [4, 5].

Takva trimodalna distribucija smrti općenito vrijedi za sve vrste ozljeda [5] te je bila povod za razmišljanja kako smanjiti preventabilni mortalitet kroz optimalno prehospitalno i hospitalno zbrinjavanje. To je bio idejni početak stvaranja trauma sustava [4].

Trauma sustav je program organiziranog i koordiniranog zbrinjavanja svih ozljeđenika unutar određenoga zemljopisnog područja kojim se pruža cjelovita zdravstvena skrb, uključujući kontinuirani nadzor provedbe i prevenciju ozljeđivanja. Prema tome, glavne komponente sustava su: prehospitalna skrb, akutna bolnička skrb, rehabilitacija i javno-zdravstvene mjere [4, 6]. Osnovni je cilj povezati sve komponente trauma sustava putem komunikacijskih i koordinacijskih aktivnosti te stalne evaluacije postignutih rezultata u neprekinuti i čvrsti lanac skrbi nad akutnim ozljeđenima [7]. U našim okolnostima oštre podjele zdravstvenog sustava na prehospitalnu i hospitalnu

skrb te potpunu izdvojenost rehabilitacijskog liječenja i preventivnih javno-zdravstvenih postupaka takvo što predstavlja velik organizacijski izazov.

Prema međunarodnim iskustvima [5-9], metodologija stvaranja trauma sustava definirana je kroz pet kategorija:

- A. reorganizacija znanja zdravstvenih profesionalaca putem međunarodno licenciranih tečajeva (ATLS, ITLS)
- B. standardizacija traumatoloških jedinica kao centralnih prostorija za prijam svih hitnih ozljeđenika unutar akutnih bolnica
- C. organizacija trauma centara kroz integraciju kadrovskih i tehničkih kapaciteta akutnih bolnica
- D. organizacija trauma sustava kroz koordinacijske aktivnosti zdravstvene strukture s nezdravstvenim javnim djelatnostima (MUP, vatrogasne postrojbe, HGSS...)
- E. promocija trauma sustava kao stabilnoga društvenog mehanizma kojim se osiguravaju najbolji mogući uvjeti liječenja za sve ozljeđenike, što je osobito važno kada se imaju na umu znanstveni dokazi prema kojima ozljede većinom zahvaćaju manje privilegirane društvene slojeve [10-11]

Pri tome su ključne četiri odrednice:

- spašavanje ozljeđenikovog života je primarno;
- ozljeda nije skup pojedinačnih dijagnoza, već predstavlja kompleksno stanje koje uzrokuje reakciju cijelog organizma;
- zbog svoje kompleksnosti ozljeda zahtijeva multidisciplinarno liječenje;
- definitivno liječenje ozljeđenika treba provoditi u najbližoj kompetentnoj bolnici [5, 7].

Trauma sustav se temelji na tzv. anglo-saksonskom modelu, odnosno konceptima „zlatnog sata“ i „platinastih 10 minuta“ [12] te spoznaji da se definitivno zbrinjavanje ozljeđenika ne može izvršiti na mjestu nesreće, već samo u bolnici s odgovarajućim kadrovskim i logističkim resursima [13-14]. Umjesto „*Stay & play*“, ovdje vrijedi krilatica „*Run & play*“, što znači da treba maksimalno skratiti prehospitalno vrijeme uz stalno provođenje mjera za održavanje života. Stoga su razvijeni posebni tečajevi koji osposobljavaju za djelovanje u takvim okolnostima, a njihovu vrijednost potvrđuje široka međunarodna prihvaćenost (npr. prehospitalni ITLS tečaj već postoji u našoj zemlji).

Ad A. Didaktički temelj oko kojeg se razvija trauma sustav je tečaj Advanced Trauma Life Support (ATLS) koji je posebno osmišljen za bolničko liječenje hitnih ozljeđenika [15]. Naime, ozljede su jedina stanja u cijeloj medicini kod kojih je liječenje važnije od postavljanja konačne dijagnoze [5]. Takav paradoks je

samo prividan, jer je medicina zasnovana na dokazima objasnila uzroke preventabilnih smrti kod ozljeda.

Tijekom trodnevnog tečaja ATLS-a, učenje je koncipirano na temelju problemski orijentiranih scenarija, a slijedi rigorozna provjera znanja uz izdavanje odgovarajuće potvrde. Cilj je da polaznici usvoje sva potrebna znanja i vještine iz precizno razrađenog protokola kako bi hitni ozljeđenik preživio, neovisno o društvenoj strukturi zemljopisne regije ili razini zdravstvene ustanove [5].

Vlasnik ATLS-a je Američko kirurško društvo koje je propisalo proceduru po kojoj se tečaj može izvesti u druge zemlje izvan SAD-a. Najvažniji zahtjevi su da „...razvoj ATLS programa unutar određene zemlje mora biti pod patronatom odgovarajuće kirurške organizacije [16]“ te „da ATLS ne može biti pod patronatom ministarstva zdravstva, medicinskog fakulteta, bolnice ili skupine pojedinaca [16]“.

U Europi se ATLS tečajevi održavaju u Velikoj Britaniji, Irskoj, Grčkoj, Italiji, Nizozemskoj, Švedskoj, Švicarskoj, Danskoj, Portugalu, Španjolskoj, Njemačkoj, Litvi, Norveškoj, Mađarskoj i Sloveniji. Iako je još prije deset godina posebna komisija EU proglasila tečaj ATLS „zlatnim standardom u edukaciji svih timova koji zbrinjavaju ozljeđenike u Europi [4]“, on još ne postoji u našoj zemlji, dominantno zbog financijskih razloga. Godišnje se u svijetu održi 1300-1400 tečajeva.

Ad B. Traumatološka jedinica (*engl. trauma unit*) jedina je prostorija za prijam hitnih ozljeđenika u bolnici. Prostorno ona može biti sastavni dio odjela za centralni hitni prijam ili posebno organizirana cjelina u slučaju kada postoji tzv. trosmjerni hitni prijam*. Koja god varijanta bila, gabariti traumatološke jedinice točno su definirani i u njima se zbrinjavaju isključivo hitni ozljeđenici [7].

Smisao rada zdravstvenog osoblja u traumatološkoj jedinici rješavanje je neodgodivo hitnih i hitnih stanja kod ozljeđenika, prema medicinskim prioritetima, sve dok se ne postave definitivne dijagnoze, odnosno dok se ozljeđenik ne transportira u operacijsku dvoranu, jedinicu intenzivnog liječenja ili na bolnički odjel. Prema tome, traumatološka jedinica nije prostorija za opservaciju, nema vlastitog operacijskog programa niti vlastitih pacijenata, a cilj je da se što prije isprazni kako bi se omogućio prijam drugih ozljeđenika!

Pri opremanju traumatološke prijамne jedinice ključni kriteriji moraju biti funkcionalnost, jednostavnost i preglednost. Zbog hitnosti ozljeda sva potrebna oprema treba biti na dohvat ruke kako se ne bi gubilo dragocjeno vrijeme u nepotrebnom traženju. Za

sofisticirane, a samim time i osjetljive uređaje ovdje nema mjesta! Popis opreme za traumatološku jedinicu definiran je ATLS protokolom [5].

Trauma tim je multidisciplinarna, educirana i organizirana skupina zdravstvenih profesionalaca koja skrbi o hitnim ozljeđenima unutar traumatološke prijамne jedinice [17]. Sastoji se od kvalificiranih** liječnika, kvalificiranih medicinskih sestara te dodatnog osoblja. Svi oni moraju na sebe preuzeti odgovornost definitivnog zbrinjavanja ozljeđenika, a to nadilazi uobičajene postupke poput postavljanja dijagnoze te inicijalne stabilizacije vitalnih parametara [18].

Stvaranje trauma timova znatno je teža zadaća od opremanja traumatološke jedinice. Neka od obilježja timskog rada su: predanost zajedničkom cilju, komplementarna znanja i vještine, međusobno povjerenje i pravovremeno ispunjavanje dogovorenih zadaća. Polaganje ATLS tečaja preduvjet je za početak timskog rada u traumatološkoj jedinici.

Ad C. Formiranjem traumatološke prijамne jedinice tek počinje proces stvaranja trauma centra [7]. Naime, trauma centri su akreditirane akutne bolnice u kojima hitni ozljeđenici imaju prioritet. Pri tome se u praksi ostvaruje princip intrahospitalne integracije medicinskih struka u svrhu optimalnog zbrinjavanja hitnih ozljeđenika uz fleksibilnost u mobilizaciji pričuvnoga medicinskog osoblja (liječnika i medicinskih sestara), osobito tijekom masovnih nesreća. Najvažnije je istaknuti da za to ne treba graditi posebne, nove bolnice, već postojeće kapacitete reorganizirati na temelju ranije ustrojenog skupnog znanja prema ATLS standardima.

Temeljna ideja trauma sustava je da teški ozljeđenici ($ISS \geq 16$; smrtnost veća od 10% [19]) budu trijažirani do najbliže kompetentne bolnice [13], jer bolnica koja je samo najbliža ne mora ujedno biti i kompetentna što se tiče kadrovskih i drugih resursa za određenu vrstu ozljede [4]. Studije o potencijalno preventabilnom mortalitetu i morbiditetu potpuno opravdavaju takvu postavku [20-26] te je uvedena kategorizacija trauma centara.

Trauma centri I. kategorije krovne su institucije svakog trauma sustava. To su akreditirane akutne bolnice koje su u svakom trenutku sposobne zbrinuti sve ozljeđenike unutar određene zemljopisne regije pružajući im cjelovitu zdravstvenu skrb. Međutim, njihova uloga ne završava samo na cjelovitom, koordiniranom i učinkovitom zbrinjavanju hitnih ozljeđenika, već uključuje i niz drugih aktivnosti poput kontinuirane edukacije medicinskog osoblja, istraživanja

* U tom slučaju se odjel za hitni prijam u bolnici sastoji od jedinice za interne bolesti, jedinice za pedijatrijske pacijente i adultne traumatološke jedinice.

** Pojam kvalifikacije u SAD-u označava posjedovanje licencije koju je izdalo odgovarajuće stručno udruženje (npr. Američko udruženje specijalista) ili sposobnost liječnika da adekvatno dokumentira tražene akreditacije pred bolničkim stručnim tijelom [36].

mehanizama nastanka ozljeda, razvoja sustava kontrole i prevencije ozljeda, razvoja trauma registra te razvoja sustava poboljšanja kvalitete (*engl. quality improvement*) [27-29]. Takav trauma centar ima obvezu uspostaviti suradnju i dobru komunikaciju s drugim regionalnim bolnicama unutar zemljopisne regije, dogovoriti kriterije u vezi s primarnim transportom ozljeđenika do bolnica različitih kategorija (*engl. bypass agreements*) te kriterije za međubolničke (sekundarne) transfere [27-28]. Jedna od zadaća trauma centra I. kategorije također je koordinacija intervencija u prostoru, uz suradnju s institucijama javnog zdravstva, medicinom rada, vatrogasnim postrojbama i MUP-om (medijske kampanje u vezi s vožnjom u pijanom stanju, uzimanjem droga, vezivanjem sigurnosnim pojasom, nošenjem zaštitne kacige kod motorista, detekcijom i uklanjanjem „crnih točaka“ u prometu, zaštitom na radu itd.).

U planu Europske unije je stvaranje mreže trauma centara I. kategorije duž glavnih prometnih koridora kako bi se povećala osobna sigurnost putnika. Za sada bi svaki od trauma centara trebao obuhvaćati populaciju do milijun ljudi, što znači da bi se u njemu godišnje liječilo 150-180 ozljeđenika s ISS $\geq$ 16 [4].

Treba li nam uopće trauma sustav?

Zdravstveni djelatnici u Republici Hrvatskoj imaju, bez ikakve sumnje, respektabilnu količinu stručnog znanja, usprkos činjenici da se 50% medicinskih spoznaja mijenja svakih sedam godina. Međutim, to je znanje stečeno na individualnoj osnovi i prema osobnim afinitetima, a najvećim je dijelom financirano o vlastitom trošku. Stoga je ono neujednačene kvalitete i vrlo je često fragmentirano. To je sve posljedica nesustavnosti edukacije nakon završetka dodiplomskog studija, usprkos obvezi koja je propisana brojnim podzakonskim aktima. Takvo stanje predstavlja značajnu prepreku u poboljšanju zbrinjavanja hitnih ozljeđenika.

S aspekta organizacije zdravstva osobito su interesantni podaci koje je publicirao MUP RH u seriji biltena o sigurnosti cestovnog prometa za period 1991.-2006. [26]. Iz njih se može ustanoviti da je udio prehospitalnog mortaliteta zbog stradanja u prometnim nesrećama permanentno bio 72-80% tijekom navedenog perioda. Taj je podatak alarmantan, jer ukazuje na to da se naša organizacija hitne medicinske pomoći po učinkovitosti nalazi na razini između zemalja s niskim i srednjim prihodima. Primjerice, u afričkoj državi Gani, gdje uopće nema formalne hitne medicinske pomoći, prehospitalni mortalitet zbog ozljeđivanja iznosi 81%. U Meksiku se kod ozljeđivanja pružaju samo osnovne ambulantne usluge, i to većinom u gradovima, a prehospitalni mortalitet iznosi 72% [30]. Zahvaljujući međunarodnim fondacijama, u tijeku su naponi da se situacija u Gani i Meksiku poboljša edukacijom laika

(vozača) glede temeljnih vještina pružanja prve pomoći te edukacijom zdravstvenog osoblja kroz međunarodne licencirane tečajeve [31].

Učinci i isplativost trauma sustava

Istraživanja su pokazala da je čak 39-85% preventabilnih smrti zbog ozljeđivanja u prehospitalnim uvjetima uzrokovano opstrukcijom dišnog puta [32]. Međunarodno licencirani tečajevi donose znatno poboljšanje na ovom području te imaju izravan utjecaj na smanjenje mortaliteta [33-35]. U velikoj većini slučajeva dovoljno je primijeniti elementarna pravila resuscitacije (ABC), dok su napredne tehnike održavanja dišnog puta rijetko potrebne [32]. Odstupanja od smjernica međunarodno licenciranih tečajeva donose loše rezultate [36].

Uvođenjem sustavne edukacije za zdravstvene profesionalce u državama s niskim prihodima smanjuje se mortalitet ozljeđenika tijekom transporta za 42% [30, 31], a ukupno u prehospitalnom periodu za 25% [37].

Završetkom akreditacijskog procesa trauma centra povećava se vjerojatnost preživljenja unutar skupine hospitaliziranih ozljeđenika s ISS $>$ 12 za 6% [23], a na dulje staze za 18% [38]. Međutim, djelovanjem cjelovitog i kvalitetno osmišljenog trauma sustava mortalitet u istoj skupini ozljeđenika smanjuje se 3-6 puta [25, 39]. Među najteže ozljeđenim pacijentima (ISS $\geq$ 16) zabilježen je pad smrtnosti od 32% [40].

Meta-analize su dokazale da je primjena trauma sustava u visokorazvijenim zemljama smanjila ukupni mortalitet zbog ozljeđivanja za 15-20% [41-43]. Za očekivati je da će ti postoci u slabije razvijenim zemljama poput Hrvatske biti još viši, a procjene sugeriraju 29% [44].

Po nalogu Europske komisije 2003. izrađena je studija o materijalnim gubicima u prometnim nesrećama za zemlje Europske unije [45]. Statistička vrijednost jednoga ljudskog života izgubljenog u prometnoj nesreći procijenjena je na 1,555.000 eura [45].

Na našim cestama u prometnim nesrećama godišnje pogiba 500-600 osoba što čini ukupni gubitak od oko milijardu eura (777-933 milijuna eura). Prevedeno na domaću valutu, to je oko 6-7 milijardi kuna ili oko četvrtine ukupnoga zdravstvenog proračuna.

Već je spomenuto da formirani trauma sustav smanjuje ukupnu smrtnost zbog ozljeđivanja za barem 15% [41-43], a kod nas vjerojatno i 29% [44]. To bi značilo oko 170 pogibija na cesti manje nego do sada. Ostavljajući po strani ljudsku patnju, uvođenjem Hrvatskoga trauma sustava naši društveni gubici bi godišnje bili manji za 260 milijuna eura ili cca 2 milijarde kuna, odnosno 8% ukupnoga zdravstvenog proračuna. U toj kalkulaciji nisu uzete u obzir društvene uštede na trajnim (omjer prema poginulima je 3:1 [5]) i privre-

menim invalidnostima (omjer prema poginulima je 90:1 [5]) zbog prometnih nesreća niti drugi mehanizmi stradavanja (padovi, ozljede na poslu itd.).

Hrvatski trauma sustav očito može povisiti vjerojatnost preživljenja naših ozlijeđenih sugrađana i ujedno

ostvariti znatnu društvenu uštedu. Međutim, pojedini segmenti trauma sustava ne mogu se pojedinačno „optimizirati“ pa sve kliničke i financijske odluke moraju biti planirane isključivo na integralnoj razini [46].

Skraćenice:

ATLS - Advanced Trauma Life Support

EU - Europska unija

HGSS - Hrvatska gorska služba spašavanja

ISS - Injury Severity Score

ITLS - International Trauma Life Support

MUP - Ministarstvo unutarnjih poslova

SAD - Sjedinjene američke države

Literatura

1. European mortality database, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, July 2011.
2. Vlada Republike Hrvatske: Nacionalni program sigurnosti cestovnog prometa Republike Hrvatske 2001.-2005. god., Zagreb, 22. ožujka 2001.
3. MUP RH: Izvješće o provedbi Nacionalnog programa sigurnosti cestovnog prometa za 2008. god., Zagreb, travanj 2009.
4. European Transport Safety Council: Reducing the Severity of Road Injuries Through Post Impact Care, Brussels 1999.
5. Advanced trauma life support for doctors. Instructor course manual, 6th ed., American College of Surgeons, Chicago, 1997.
6. American Trauma Society: Trauma System-Agenda for the Future. 2002.
7. Michaelson M: Building a Trauma System-The Rambam Medical Center Experience. Trauma Care 2002 Fall; 12 (2).
8. SMARTRISK, Health Canada, Emergency Health Services Branch Ministry of Health: The Economic Burden of Unintentional Injury in Canada, 1998.
9. United Nations, General Assembly, 1 August 2003: Global Road Safety Crisis. Report of the Secretary-General.
10. La Flamme L: Social Inequality in Injury Risks. Knowledge Accumulated and Plans for the Future. Sweden, Karolinska Institutet, 1998.
11. La Flamme L: Explaining socio-economic differences in injury risk. Injury Control and Safety Promotion 2001; 8 (3):149-153.
12. Shoemaker WC et al.: Resuscitation from severe hemorrhage. Crit Care Med 1996; 24 (2): 12-23.
13. American College of Surgeons, Committee on Trauma: Resources for optimal care of the injured patient. Chicago, The College; 1993.
14. Arnold JL: Introduction to International Emergency Medicine, eMedicine Journal 2001; 2 (9).
15. European Association for Trauma & Emergency Surgery: European Course of Trauma Care (E.C.T.C.), 2001.
16. Advanced Trauma Life Support, International Promulgation policy (www.facs.org/trauma/atls/index.html).
17. State of California, Emergency Medical Services Authority: Chapter 7. Trauma Care Systems, California, 2003.
18. Driscoll PA, Vincent CA: Organizing an efficient trauma team. Injury 1992; 23: 107-110.
19. Champion HR et al.: The major trauma outcome study: establishing rational norms for trauma care. J Trauma 1990; 30 (11):1356-65.
20. Cales RH: Trauma mortality in Orange County: the effect of implementation of a regional trauma system. Ann Emerg Med 1984; 13 (1): 15-24.
21. Smith JS, Martin LF, Young WW, Macioce DP: Do trauma centers improve outcome over non-trauma centers: the evaluation of regional trauma care using discharge abstract data and patient management categories. J Trauma 1990; 30 (12):1533-1538.
22. Nakayama DK, Copes WS, Sacco W: Differences in trauma care among pediatric and nonpediatric trauma centers. J Pediatr Surg 1992; 27 (4): 427-431.
23. Stewart TC, Lane PL, Stefanits T: An evaluation of patient outcomes before and after trauma center designation using Trauma and Injury Severity Score analysis. J Trauma 1995; 39 (6): 1036-1040.
24. Sampalis JS, Denis R, Frechette R, Brown R, Fleischer D, Mulder D: Direct transport to tertiary trauma centers versus transfer from lower level facilities: impact on mortality among patients with major trauma. J Trauma 1997; 43 (2): 288-96.
25. Sampalis JS et al.: Trauma care regionalization: a process-outcome evaluation. J Trauma 1999; 46 (4):565-581.
26. Simons R, Eliopoulos V, Laflamme D, Brown DR: Impact on process of trauma care delivery 1 year after the introduction of a trauma program in a provincial trauma center. J Trauma 1999; 46 (5):811-816.
27. West JG, Williams MJ, Trunkey DD, Wolferth CC Jr: Trauma systems: current status - future challenges. JAMA 1988; 259 (24):3597-600.
28. Kortebeek JB: A review of trauma systems using the Calgary model. Can J Surg 2000; 43: 23-28.
29. Bilteni o sigurnosti cestovnog prometa. Republika Hrvatska, Ministarstvo unutarnjih poslova, 1995-2006.
30. Mock CN, Jurkovich GJ, Nii-Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier RV: Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: implications for global trauma system development. J Trauma 1998; 44: 804-812.
31. Mock C: Strengthening Trauma Systems In Developing Countries. Trauma Surgery 2000; 39-44.
32. Hussain LM, Redmond AD: Are prehospital deaths from accidental injury preventable? BMJ 1994; 308: 1077-1080.

33. Calicott PE, Hughes I: Training in Trauma Advanced Life Support. *JAMA* 1980; 243: 1156.
34. Kirsch TD: Emergency medicine around the world. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 237-238.
35. Reines HD, Bartlett RL, Chudy NE, Kiragu KR, McKnew M: Is advanced life support appropriate for victims of motor vehicle accidents: the South Carolina highway trauma project. *J Trauma* 1998; 28: 563-570.
36. Martin GD, Cogbill TH, Landercasper J, Strutt PJ: Prospective analysis of rural interhospital transfer of injured patients to a referral trauma center. *J Trauma* 1990; 30: 1014-1020.
37. Husum H, Gilbert M, Wisborg T, Van Heng Y, Murad M: Rural prehospital trauma systems improve trauma outcome in low-income countries: a prospective study from North Iraq and Cambodia. *J Trauma* 2003; 54 (6): 1188-1196.
38. Durham R, Pracht E, Orban B, Lottenburg L, Tepas J, Flint L: Evaluation of a mature trauma system. *Ann Surg* 2003; 243 (6): 775-783.
39. Lieberman M, Mulder DS, Lavoie A, Sampalis JS: Implementation of a Trauma Care System: Evolution Through Evaluation. *J Trauma* 2004; 56 (6): 1330-1335.
40. Peleg K, Aharonson-Daniel L, Stein M, Kluger Y, Michaelson M, Rivkind A, Boyko V: Increased survival among severe trauma patients: the impact of a national trauma system. *Arch Surg* 2004; 139 (11): 1231-1236.
41. Jurkovich GJ, Mock C: Systematic Review of Trauma System Effectiveness Based on Registry Comparisons. *J Trauma* 1999; 47 (3): 46-55.
42. Clay Mann N, Mullins RJ, MacKenzie EJ: Systematic review of published evidence regarding trauma system effectiveness. *J Trauma* 1999; 47: 25-33.
43. Celso B, Tepas J, Longland-Orban B, Pracht E, Papa L, Lottenberg L, Flint L: A systematic review and meta-analysis comparing outcome of severely injured patients treated in trauma centers following the establishment of trauma systems. *J Trauma* 2006; 60 (2): 371-378.
44. Michaelson M: Trauma system. 3rd International Course on Organizing a trauma system. Haifa, Israel, 2002.
45. ICF Consulting, Imperial College Centre for Transport Studies: Cost-Benefit Analysis of Road Safety Improvements. Final Report. London, 2003.
46. MD Content: The cost of trauma center readiness. Final report to the Florida Department of Health. July 2002.

AKUTNI ABDOMEN KOD TRUDNICA I BABINJAČA

Acute abdomen in pregnancy and postpartum period

Skraćeni naslov: Akutni abdomen kod trudnica i babinjača

Mate Majerović¹, Goran Augustin¹

Sažetak

Akutni abdomen u trudnoći ostaje jedna od najizazovnijih dijagnostičkih i terapijskih dilema danas. Učestalost akutnog abdomena tijekom trudnoće iznosi 1 na 500-635 trudnoća. Unatoč napretku medicinske tehnologije, preoperativna dijagnoza akutnih abdominalnih stanja još uvijek je neprecizna. Laboratorijski parametri nisu specifični i često se mijenjaju kao psihološka posljedica trudnoće.

Postavljanje dijagnoze laparoskopskim zahvatima omogućava ranije, točnije i sigurnije dijagnosticiranje takvih stanja. Apendicitis je najčešći uzrok akutnog abdomena tijekom trudnoće s učestalošću 1 na 500-2000 trudnoća što iznosi 25% operativnih indikacija za neopstetričku operaciju tijekom trudnoće. Kirurško liječenje indicirano je u većini slučajeva, kao kod žena koje nisu trudnice. Laparoskopski zahvati akutnog abdomena u trudnoći pokazali su se kao sigurni i precizni, a u odabranim skupinama pacijenata postaju odabrani zahvat s velikom mogućnošću povećanja takvih indikacija češćom upotrebom i naknadnim optimalnim rezultatima. Unatoč ovim naprecima, laparotomija ostaje zahvat na koji se odlučujemo u kompliciranim i nesigurnim slučajevima.

Ključne riječi

akutni abdomen, trudnoća, apendicitis, kolecistitis, intestinalna opstrukcija, pankreatitis, ruptura jetre

Abstract

Acute abdomen in pregnancy remains one of the most challenging diagnostic and therapeutic dilemmas today. The incidence of acute abdomen during pregnancy is 1 in 500-635 pregnancies. Despite advancements in medical technology, preoperative diagnosis of acute abdominal conditions is still inaccurate. Laboratory parameters are not specific and are often altered as a physiologic consequence of

pregnancy. The use of laparoscopic procedures as diagnostic tools makes diagnosis of such conditions earlier, more accurate and safer. Appendicitis is the most common cause of the acute abdomen during pregnancy, occurring with a usual frequency of 1 in 500-2000 pregnancies, which amounts to 25% of operative indications for non-obstetric surgery during pregnancy. Surgical treatment is indicated in most cases, as in nonpregnant women. Laparoscopic procedures in the treatment of acute abdomen in pregnancy proved safe and accurate, and in selected groups of patients are becoming the procedures of choice with a perspective for the widening of such indications with more frequent use and subsequent optimal results. Despite these advances, laparotomy still remains the procedure of choice in complicated and uncertain cases.

Keywords

acute abdomen, pregnancy, appendicitis, cholecystitis, intestinal obstruction, pancreatitis, hepatic rupture

Uvod

Pojam „akutni abdomen“ označava simptome i znakove intraperitonealne bolesti koja zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju. Bolesti u trudnoći koje zahtijevaju hitnu kiruršku operaciju mogu ugroziti plod, ali i život trudnice. Zbog toga je izuzetno važno da opstetričar pravodobno prepozna i isključi bolesti trudnoće i potom konzultira kirurga čija je uloga pravodobno prepoznati hitne kirurške bolesti u trudnoći te postaviti indikacije za neodložni operacijski zahvat.

Fiziološke promjene u trudnoći vezane uz povećani metabolički zahtjev čeda te promjene u hemodinamici i disajnim funkcijama trudnice djelomično imaju udjela i u promijenjenoj simptomatologiji i kliničkoj manifestaciji same kirurške bolesti trudnice. Drugim riječima, simptomatologija gastrointestinalnih bolesti

¹ Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb

Korespondencija: Dr. sc. Goran Augustin, dr. med., KBC Zagreb, Klinika za kirurgiju, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: augustin.goran@gmail.com

u trudnoći značajno je promijenjena u usporedbi s istom simptomatologijom kod žena koje nisu trudne.

Dijagnoza je otežana zbog nekoliko dodatnih specifičnosti povezanih s trudnoćom: a) povećanje maternice koja dislocira druge intraabdominalne organe, a time i lokalizaciju manifestacije bolesti pojedinih dislociranih organa, b) visoka prevalencija mučnine, povraćanja i abdominalne boli karakteristične za normalnu trudničku populaciju i c) značajna neodlučnost podvrgavanja trudnice operaciji kod nesigurne dijagnoze.

Nerijetko je potrebno pojačano praćenje bolesnice, osobito u slučajevima nejasne dijagnoze kada se preporuča hospitalizacija takvih bolesnica i ponavljanje kliničkih pregleda i laboratorijskih analiza u vremenskim intervalima od 4 do 6 sati. Iako je definitivna dijagnoza kod trudnica znatno teža, u slučajevima kada je hitna kirurška bolest evidentna, kirurška intervencija se ne smije odgađati.

Incidencija akutnog abdomena tijekom trudnoće iznosi 1 na 500 trudnoća [1], što čini 20% od svih općih kirurških zahvata koji se učine tijekom trudnoće. Najčešći uzrok je akutni apendicitis, slijede kolecistitis/ pankreatitis i intestinalna opstrukcija. Kirurške komplikacije uglavnom nastaju kada dođe do odgađanja kirurške intervencije ili se bolest prepozna sa zakašnjenjem. Takvi slučajevi mogu uzrokovati teške posljedice kao i smrtni ishod majke i/ili djeteta.

Akutni apendicitis u trudnoći

Akutni apendicitis najčešći je uzrok akutnog abdomena u trudnoći s incidencijom 1 na 500-2000 trudnoća, što ukupno čini 25% indikacija za hitnu operaciju u trudnoći [2]. Nije uočeno da trudnoća mijenja incidenciju apendicitisa, nego upravo podatak da mlađe osobe češće obolijevaju od apendicitisa kao i podatak da je ta dobna skupina najčešće trudna objašnjavaju apendicitis kao najčešći uzrok akutnog abdomena u trudnoći. Otežavajuća okolnost u dijagnostici je promjena lokalizacije apendiksa tijekom trudnoće. Baer je 1937. dokazao lateralno i kranijalno pomicanje apendiksa tijekom trudnoće. Magnituda tog pomaka ovisi o fiksiranosti cekuma - što je cekum mobilniji, to se više pomiče kako uterus raste.

Najpouzdaniji simptom je bol u donjem desnom kvadrantu. Izazivanje podražaja peritoneuma nije pouzdano (55-75% slučajeva) zbog rastezanja mišića trbušne stijenke kao i interpozicije uterusa između parijetalnog peritoneuma i apendiksa. Leukocitoza (do 20 000 tijekom poroda) također nije pouzdana. Porast CRP-a kao i porast nesegmentiranih formi leukocita (pomak ulijevo) ukazuju na upalnu etiologiju. Ultrazvuk abdomena dijagnostička je metoda izbora, čija se točnost smanjuje u trećem trimestru, kao i kod perforiranog apendicitisa. Patohistološki potvrđen akutni apendicitis nađen je u 36-50% preparata kod

trudnica. Danas se sve više koristi magnetska rezonanca čija je indikacija: a) nevizualizacija apendiksa i/ili b) potpuno uredan nalaz ultrazvuka abdomena [3].

Prognoza bolesti nakon uspješne operacije je izvrsna. Fetalni mortalitet značajno raste s perforiranim apendicitisom kada iznosi 20-35% za razliku od neperforiranog (1,5%). Dokazano je da odgađanjem operacije za više od 24 sata od prezentacije incidencija perforacije raste na 66%. U trećem trimestru perforacija dovodi do preranog poroda. Mortalitet majke je rijedak u prvom trimestru, a raste s trajanjem gestacije i pojavom perforacije. Pravovremenom dijagnozom i intervencijom iznosi $\leq 1\%$. Važno je ustvrditi da i izražena sumnja na akutni apendicitis ne smije odgoditi operaciju, jer odstranjenje normalnog apendiksa ne utječe na trudnoću [4].

Incijezije uključuju izmjenični rez na mjestu maksimalne bolnosti, desni pararektalni rez, donju medijanu laparotomiju kao i laparoskopski pristup. Laparoskopija je indicirana u prvom i drugom trimestru zbog postojanja adekvatnog prostora za manipulaciju, a pri ulasku u trbuh koristi se otvorena tehnika (Hassonova tehnika) kako bi se izbjegle ozljede intraabdominalnih organa. Kod perforiranog apendicitisa u uznapredovalom trećem trimestru indiciran je carski rez, jer fetalno mortalitet iznosi 20-36%. Bez perforacije carski rez nije indiciran, a tokolitici su indicirani isključivo kod dokazanih uterinih kontrakcija.

Akutni kolecistitis u trudnoći

Akutni kolecistitis je drugi po učestalosti akutnog abdomena u trudnoći s rasponom incidencije 1 na 1600-3000. Kolelitijaza je uzrok kolecistitisa u 90% slučajeva. Relaksacija glatkog mišića uzrokovana progesteronom uzrokuje stazu žuči, a povišena razina estrogena povećava litogeničnost žuči. Oba čimbenika pridonose povišenoj incidenciji nastanka žučnih kamenaca.

Simptomatologija je jednaka kao u općoj populaciji: mučnina, povraćanje, dispepsija, intolerancija masne hrane kao i bolovi u epigastriju ili ispod desnog rebrenog luka koji se mogu širiti u leđa prema desnoj lopatici. Pozitivan Murphyjev znak rjeđi je u trudnoći.

Diferencijalna dijagnoza uključuje: infarkt miokarda, akutnu bolest jetre u trudnoći, HELLP sindrom, preeklampsiju, akutni hepatitis, pankreatitis, ulkusnu bolest gastroduodenuma (sa ili bez perforacije), pijelonefritis, pneumoniju donjeg desnog reznja i prvu fazu herpes zostera.

Ultrazvuk hepatobilijarnog sustava je dijagnostička metoda izbora. Ultrazvučni nalaz koji upućuje na akutni kolecistitis kod kojeg je indicirana operacija je zadebljanje ($> 5\text{mm}$) uz raslojavanje stijenke žučnjaka, perikolecistitis, uglavljen konkrement u d. cistikusu i pozitivan sonografski Murphyjev znak. Ako postoji dokaz proširenih ekstra i/ili intrahepatalnih žučnih

vodova, indicirana je MR kolangiografija.

Prethodno navedeni ultrazvučni nalaz ujedno je i apsolutna indikacija za hitnu operaciju. Neki autori preporučuju hitnu ili ranu operaciju i kod akutnog kolecistitisa bez navedenih znakova, jer: a) se smanjuje ukupna količina lijekova, b) rekurencija bolesti iznosi 44-92% ovisno o trimestru prezentacije, c) je hospitalizacija ukupno kraća – u slučaju medikamentozne terapije bolesnica zahtijeva ponovljenu hospitalizaciju radi elektivne kolecistektomije i d) se izbjegavaju potencijalno životno ugrožavajuće komplikacije za majku i plod koje uključuju: bilijarni peritonitis, bilijarnu sepsu i bilijarni pankreatitis.

Incijezije uključuju desni subkostalni rez ili gornju medijanu laparotomiju, odnosno laparoskopski pristup otvorenom metodom (Hassonova tehnika). Laparoskopski pristup nije indiciran u trećem trimestru zbog poteškoća u manipulaciji instrumentima.

Dva dijagnostičko-terapijska postupka u trudnoći do danas nisu potpuno definirana, iako postoje smjernice Američkog udruženja za gastrointestinalnu i endoskopsku kirurgiju [5]. Prvo je korištenje kolangiografije (biligrafije) kod bolesnica s intraoperativnim nalazom kolecistitisa s koledokolitijazom (kamenci u koledokusu). Uvijek se vrši kolecistektomija s koledokotomijom i ekstrakcijom konkremenata iz koledokusa. Preporuke daljnjeg postupka su sljedeće: ako se radi o uznapredovaloj trudnoći, ne vrši se intraoperativna kolangionografija, nego isključivo sekundarna kolangiografija nakon poroda; ako se radi o ranoj trudnoći, sekundarna kolangiografija radi se nakon faze fetalne organogeneze uz zaštitu zdjelice olovnom pregačom. Drugo je pitanje korištenja ERCP-a (endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija). Ako je apsolutno indiciran, izvodi se uz minimalnu količinu zračenja što se postiže: a) kompletnom papilotomijom i ekstrakcijom kamenaca i ispiranjem koledokusa, tek potom kontrastnim dokazom urednog punjenja koledokusa kontrastom, b) snimanjem fluoroskopskih slika te naknadnim višekratnim pregledavanjem umjesto više ponovnih snimaka upotrebom zračenja i c) korištenjem ultrazvuka prilikom papilotomije. U visoko specijaliziranim centrima umjesto ERCP-a koristi se MR kolangiografija.

Akutni pankreatitis u trudnoći

Incidencija je jednaka kao i incidencija kolecistitisa u trudnoći, a najčešće se javlja u trećem trimestru i rano postpartalno. Jedan od uzroka je povećani intraabdominalni tlak i direktan pritisak uterusa na žučne vodove kao i povećana incidencija žučnih kamenaca. Drugi najčešći uzrok je alkoholni pankreatitis, a rjeđi uzroci su: prethodna abdominalna operacija, tupa abdominalna trauma, hiperparatiroidizam, perforirani ulkus. Hiperlipidemijski pankreatitis zastupljen je sa 4-6%.

Tipični simptomi jednaki su kao i u općoj populaciji: naglo nastala i jaka epigastrična ili pojasasta bol sa širenjem u leđa, praćena učestalim povraćanjem i vrućicom. Peristaltika je oslabljena zbog sekundarnog paralitičkog ileusa, a trbuh je izrazito bolan na palpaciju u projekciji pankreasa. Diferencijalna dijagnoza jednaka je kao kod akutnog kolecistitisa.

Dokazano je da trostruki ili veći porast amilaza kao i porast lipaza u serumu imaju jednako dijagnostičko značenje kao i u općoj populaciji. Porast lipaza bolji je prediktor pankreatitisa kao i u općoj populaciji. Budući da i druge bolesti u tom području (kolecistitis, peptički ulkus i sl.) mogu uzrokovati privremeni porast navedenih enzima, ponekad je za dijagnozu potrebno serijsko praćenje enzima [6]. Laboratorijski parametar koji olakšava dijagnozu je omjer amilaza i klirensa kreatinina koji se izračunava prema formuli (Levitt, 1969): $100 \times [\text{amilaze (urin)} \times \text{kreatinin (serum)}] / [(\text{amilaza (serum)} \times \text{kreatinin (urin)})]$. Omjer >5% sugerira akutni pankreatitis u trudnoći [7]. Ultrazvuk je početna metoda izbora kako za potvrdu pankreatitisa tako i za isključenje ostalih bolesti. Iako nema koncenusa, u teškim i nejasnim slučajevima koristi se CT abdomena. Za orijentaciju o težini bolesti mogu se koristiti Ransonovi kriteriji za pankreatitis koji nisu sustavno analizirani na trudničkoj populaciji.

Terapija je konzervativna i uključuje parenteralnu prehranu (u početku), analgetike, kisik, nadoknadu tekućine i elektrolita te uvođenje antibiotske terapije, ako vrućica perzistira ili dolazi do razvoja sepse. Bolesnica treba biti smještena u jedinici intenzivnog liječenja. Od analgetika se koriste tramadol ili meperidin koji, za razliku od morfina, ne uzrokuju spazam Oddijevog sfinktera što bi moglo pogoršati pankreatitis. Kirurška terapija indicirana je u slučajevima perzistiranja teškog oblika refrakternog na medikamentoznu terapiju, kao i pojava komplikacija: inficirana nekroza pankreasa, peripankreatični apsces ili rupturirana/inficirana pseudocista pankreasa (javlja se u kasnijem tijeku bolesti). Potrebno je sav inficirani materijal odstraniti uz uvođenje protočne drenaže. Ako se radi o bilijarnom pankreatitisu, indiciran je ERCP s papilotomijom i ekstrakcijom kamenaca iz koledokusa, odnosno papile Vateri, unutar 48 sati od početka bolesti, ako s konzervativnom terapijom ne dolazi do poboljšanja. Mortalitet iz dostupnih podataka nije definiran, međutim, vjerojatno je sličan kao u općoj populaciji što znači da kod teških oblika pankreatitisa može iznositi i više od 30%.

Intestinalna opstrukcija u trudnoći

Opstrukcija crijeva po učestalosti je sljedeći uzrok akutnog abdomena u trudnoći s incidencijom 1 na 1500-16 000 trudnoća. Adhezije su uzrok u 60-70% (prethodne abdominalne operacije, zdjelična kirurgija, pelvična upalna bolest), a slijedi volvulus prisutan u

25% slučajeva. Incidencija volvulusa značajno se razlikuje u odnosu na opću populaciju kod koje je incidencija 3-5% [8]. Od volvulusa najčešći je volvulus cekuma (25-44%). Incidencija volvulusa raste s gestacijom, a najčešće nastaje u vrijeme brze promjene veličine uterusa: a) od 16.-20. tjedna kada uterus postaje intraabdominalni organ, b) od 32.-36. tjedna kada fetus ulazi u zdjelicu i c) za vrijeme babinja kada se uterus naglo smanjuje. Volvulus tankog crijeva uzrok je 9% svih mehaničkih opstrukcija, a slijede intususcepcija (5%), inkarcerirana hernija, karcinomi i divertikulitis.

Klinička slika sastoji se od distenzije abdomena, grčevitih bolova u trbuhu praćenih povraćanjem i izostankom stolice i vjetrova. Dijagnoza je otežana zbog sličnih simptoma normalne trudnoće, osobito u prvom trimestru.

Dijagnoza se postavlja nativnom RTG snimkom abdomena u stojećem položaju uz prikaz aerolikvidnih nivoa te dilatacije vijuga crijeva. Ako nisu izraženi aerolikvidni nivoi ili dilatacija vijuga, nativne RTG snimke abdomena ponavljaju se svakih 4-6 sati. Kod volvulusa cekuma prisutan je tzv. *coffe-bean* izgled s konveksnim zavojem dilatiranog crijeva okrenutim prema lijevom hemiabdomenu. Kontrastne radiološke pretrage koriste se isključivo kada je dijagnoza nejasna, a važno je napomenuti da te pretrage nisu apsolutno kontraindicirane, jer je visoka smrtnost zakašnjele kirurške intervencije značajno viša od rizika povećane doze zračenja fetusa i majke. Kolonoskopija je indicirana u slučajevima volvulusa sigmoidnog kolona sa stopom redukcije 60-90%. Daljnja prednost kolonoskopije je da se tijekom redukcije mogu dokazati ili isključiti mukozne ishemijske promjene ili prava gangrena o kojima ovisi indikacija za eksploraciju. Rekurencija volvulusa sigmoidnog kolona nakon redukcije iznosi 50% te je nakon poroda indicirana fiksacija ili resekcija sigmoidnog kolona [9].

Terapija u slučaju nedefiniranih RTG promjena kao i blagih promjena nakon abdominalnih operacija koje upućuju da se radi o mehaničkoj opstrukciji uzrokovanoj adhezijama je konzervativna. Sastoji se od nazogastrične sonde s ciljem dekompresije želuca, nadoknade tekućine i elektrolita te klizmi, ovisno o kliničkoj prosudbi. Eksploracija je indicirana kod neuspjeha konzervativne terapije s progresijom distenzije abdomena i rastućim aerolikvidnim nivoima, progresijom vrućice i leukocitoze ili znakovima podražaja peritoneuma. Vrsta operacije ovisi o uzroku - kod volvulusa cekuma vrši se cekopeksija, cekostomija ili resekcija cekuma, kod adhezivne opstrukcije bez gangrene crijeva isključivo adhezioliza, a kod gangrene segmenta crijeva, bez obzira na uzrok, resekcija s formiranjem stome ili primarne anastomoze.

Mortalitet majke viši je u trudnoći u odnosu na opću populaciju i iznosi 6-20%, a fetalni mortalitet je 20-26%. Mortalitet i majke i djeteta raste napredovanjem

trudnoće, kao što i incidencija mehaničke opstrukcije raste trajanjem gestacije.

Spontana ruptura jetre u trudnoći

Bolesti jetre rijetke su u trudnica. Dijele se na: a) bolesti uzrokovane trudnoćom i b) bolesti koje se pojavljuju simultano s trudnoćom, ali patofiziologija im nije povezana. Prvu skupinu čine bolesti vezane za hipertenziju uzrokovanu trudnoćom: intrahepatička kolestaza u trudnoći, akutna masna jetra u trudnoći i HELLP sindrom (engl. **H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, and **L**ow **P**latelet levels). Sve prethodno navedene bolesti mogu se manifestirati spontanom rupturom jetre, najčešće u trećem trimestru.

Prezentacija bolesti ovisi o tome je li u podlozi prijeteca ruptura ili ruptura s hemoraškim šokom. Kod prijeteca rupture bolesnice se najčešće prezentiraju mučninom, povraćanjem i bolovima u gornjem abdomenu uz simptome hipertenzije. Laboratorijski nalazi obično pokazuju blago povišenje transaminaza i alkalne fosfataze, uz poremećaj koagulacije i trombocitopeniju. Ultrazvuk jetre je ili nespecifičan ili može verificirati subkapsularni hematoma jetre. Kod stabilnih bolesnica s nejasnom ili nedovoljno definiranom dijagnozom ili opsegom lezije indiciran je CT abdomena. Ako se bolesnica prezentira rupturom jetre i hemoraškim šokom, hitna operacija je indicirana sa svrhom zaustavljanja krvarenja. Na spontanu rupturu jetre treba uvijek posumnjati kada bolesnica s preeklampsijom ili eklampsijom kolabira.

Terapija prijeteca rupture sa ili bez subkapsularnog hematoma je konzervativna i uključuje: mirovanje, terapiju eklampsije, fetalni monitoring i korekciju koagulopatije i ostalih metaboličkih poremećaja te pojačan nadzor bolesnice uz redovan ultrazvuk jetre radi praćenja hematoma. Porod se najčešće vrši carskim rezom kako bi se mogao direktno nadzirati subkapsularni hematoma. Kod rupture s hemoraškim šokom *packing* jetre je metoda izbora u odnosu na hemostazu šavovima ili resekciju jetre. Trudnoća se prekida bez obzira na vitalitet fetusa. *Packing* jetre izvrsna je metoda za neiskusne kirurge u svrhu zaustavljanja krvarenja i transporta takvih bolesnica u specijalizirane hepatobilijarne centre gdje se vrše definitivni zahvati, odmah ili unutar 48-72 sata. Hemostaza šavovima moguća je kod manjih laceracija, dok je kod većih disrupcija jetrenog parenhima resekcija segmenata ili lobusa metoda izbora.

Mortalitet majke je 40-60% dijelom zbog hemoraškog šoka, a dijelom zbog metaboličkih poremećaja i koagulopatije koji su prisutni zbog podliježeće bolesti jetre [10].

Literatura

1. Coleman NT, Trianfo VA, Rund DA. Nonobstetric emergencies in pregnancy: trauma and surgical conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:497-502.
2. Mazze RI, Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77:835-40.
3. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, et al. American College of Radiology White Paper on MR Safety: 2004 update and revisions. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1111-4.
4. Halvorsen AC, Brandt B, Andreasen JJ. Acute appendicitis in pregnancy: complications and subsequent management. *Eur J Surg* 1992;158:603-6.
5. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Use of Laparoscopy for Surgical Problems during Pregnancy. <http://www.sages.org/sagespublication.php?doc=23>
6. Karsenti D, Bacq Y, Brechot JF, et al. Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:697-9.
7. Devore GR, Braken M, Berkowitz RL. The amylase/creatinine clearance ratio in normal pregnancies and pregnancies complicated by pancreatitis, hyperemesis, and toxemia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:747-54.
8. Pratt AT, Donaldson RC, Evertson LR, et al. Cecal volvulus in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;57(Suppl.):37S-40S.
9. Orchard JL, Mekha R, Khan H. The use of colonoscopy in the treatment of colonic volvulus: three cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984;79:864-7.
10. Smith Jr LG, Moise Jr KJ, Dildy III GA, et al. Spontaneous rupture of the liver during pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol* 1991;77:171-5.

UKOTVLJENA INTRAMEDULARNA OSTEOSINTEZA PRIJELOMA DONJIH EKSTREMITETA U OPĆOJ BOLNICI KARLOVAC

Locking intramedullary osteosynthesis of lower extremity fractures in General Hospital Karlovac

Skraćeni naslov: Intramedularna osteosinteza u OB Karlovac

Želimir Korać¹, Nenad Božić-Božo¹, Bore Bakota¹, Andrija Janković¹, Zlatko Grbačić¹

Sažetak

Autori analiziraju primjenu ukotvljenih intramedularnih implantata (dugi i kratki Gamma II Stryker čavao, femoralni ukotvljeni S2 Stryker čavao i tibijalni ukotvljeni S2 Stryker čavao). U razdoblju analize od četiri i pol godine ugradili su 183 Gamma čavla, 42 femoralna čavla i 37 tibijalnih čavala. Gamma čavli ugrađeni su kod znatno starijih pacijenata (prosječno 68,2 godine) nego femoralni (38,8 godina) i tibijalni čavli (37,1 godina). Analizirana je dužina hospitalizacije, način primjene implantata (statički ili kompresijski), odnos između zatvorene i otvorene repozicije prijeloma te incidencija komplikacija. Kod Gamma čavla uočeno je ukupno 12,5% komplikacija, a kod femoralnih i tibijalnih čavala 16%, što korelira s nalazima iz literature. Autori smatraju da je kratki Gamma čavao indiciran kod svih nestabilnih pertrohanternih prijeloma s gubitkom medijalnog uporišta, dugi Gamma čavao kod svih subtrohanternih prijeloma, a femoralni i tibijalni čavao kod prijeloma dijafize i nekih metafizarnih prijeloma. Biomehaničke značajke ovih implantata superiorne su pločicama, jatrogena trauma je manja, a njihova ugradnja rezultira bržim oporavkom i bržim povratkom u svakodnevni život.

Ključne riječi

intramedularna ukotvljena osteosinteza, postoperativne komplikacije, pertrohanterni prijelom, subtrohanterni prijelom, prijelom natkoljenice, prijelom potkoljenice

Abstract

Authors analyze the application of locking intramedullary implants (long and short Gamma 2

Stryker nail, Femoral locking S2 Stryker nail and Tibial locking S2 Stryker nail). Four and a half years follow up resulted with 183 GAMMA nails, 42 Femoral and 37 Tibial locking nails being implanted. Gamma nails were used to treat significantly older patients (average age 68.2 years) in comparison with patients treated with Tibial nails (average age 37.1 years) and Femoral nails (average age 38.1 years). We analyzed the length of hospital stay, technique of application (static or compressive), the relationship between open and closed reduction of the fracture, and morbidity. GAMMA nail had 12.5% morbidity while Femoral and Tibial nails had 16% which is similar to the literature data. The authors consider the short Gamma locking nail as the implant of choice for all unstable pertrochanteric fractures (loss of medial support) and the long GAMMA nail as an implant of choice for all subtrochanteric fractures. Femoral and tibial nails should be the implants of choice for all the diaphyseal and selected metaphyseal fractures. Biomechanical characteristics of these implants are superior to the plates, they produce less iatrogenic trauma, enable faster recovery and quicker return to everyday life.

Keywords

intramedullary locking osteosynthesis, postoperative complications, pertrochanteric fracture, subtrochanteric fracture, femoral fracture, tibial fracture

Uvod

Među različitim metodama liječenja prijeloma donjih ekstremiteta, intramedularna osteosinteza danas predstavlja metodu izbora u tretmanu većine dijafizarnih i mnogih metafizarnih prijeloma. Izrazita

¹ Odjel za opću kirurgiju, Odsjek za traumatologiju, OB Karlovac

Korespondencija: Prim. dr. sc. Želimir Korać, dr. med., Opća bolnica Karlovac, Odjel za opću kirurgiju, Odsjek za traumatologiju, Andrije Štampara 3, 47 000 Karlovac, Hrvatska, e-mail: zelimir.korac@ka.t-com.hr

prednost u stabilnosti, čvrstoći i prijenosu sila čini intramedularne implantate biomehanički izrazito superiornima u usporedbi s drugim metodama i implantatima. Također, tehnika aplikacije intramedularnih implantata u najvećoj je mjeri poštena za tkiva, traži manje operacijske pristupe, minimalizira operacijsku traumu mekih tkiva, povezana je s manjim gubitkom krvi te je zato prihvatljivija od drugih operacijskih tehnika i implantata. Povijest ove tehnike seže u 16. stoljeće na područja Južne Amerike [1], a početkom 20. stoljeća razvijala se u Velikoj Britaniji i SAD-u [2, 3]. No, danas ocem moderne intramedularne osteosinteze smatramo Gerharda Kuentschera čije je predavanje na sastanku Njemačkog kirurškog društva, održano 28. ožujka 1940., postavilo temelje moderne zatvorene intramedularne fiksacije femura.

Na Odsjeku za traumatologiju pri Odjelu za kirurgiju Opće bolnice Karlovac koristimo intramedularne ukotvljene implantate za prijelome proksimalnog femura (kratki i dugi Gamma čavao) te za dijafizarne i mnoge metafizarne prijelome femura i tibije (ukotvljeni femoralni i tibijalni čavli S2, Stryker).

Metode

Napravili smo retrospektivnu analizu rezultata liječenja pacijenata kojima smo ugradili intramedularni implantat na našem odjelu. Indikacije za primjenu Gamma čavla bile su svi nestabilni pertrohanterni i svi subtrohanterni prijelomi, dok su indikacije za primjenu ukotvljenog femoralnog i tibijalnog čavla bile prijelomi dijafiza i oni prijelomi metafiza koji su se mogli korektno reponirati i stabilizirati tim implantatom. Pacijente smo analizirali po dobi, spolu, dužini hospitalizacije, kirurškim komplikacijama (infekcija, sekundarni pomak ulomaka, prijelom implantata, tehničke greške pri postavljanju implantata) i nekirurškim komplikacijama (pneumonija, duboka venska tromboza, infekcija urinarnih puteva i ostalo).

Rezultati

U Općoj bolnici Karlovac u razdoblju od 23.3.2004. do 1.9.2008. ugradili smo ukupno 183 Gamma čavla (Stryker – Gamma 2), a distribucija po godinama i dužini čavla vidljiva je iz Tablice 1.

Analiza pacijenata, rezultata i komplikacija nakon osteosinteze Gamma 2 čavlom vidljiva je iz Tablice 2.

U našoj ustanovi koristimo femoralne ukotvljene čavle S2 – Stryker, a analiza pacijenata i rezultata vidljiva je iz Tablice 3.

Prvi ukotvljeni čavao za tibiju postavili smo zbog pseudoartroze tibije nakon liječenja na vanjskom fiksatoru primarno otvorenog prijeloma 27.2.2006. te smo od tada ugradili 37 tibijalnih ukotvljenih čavala S2 – Stryker. Analiza pacijenata i rezultata vidljiva je iz Tablice 4.

Rasprava

Produljenjem životnog vijeka povećava se incidencija prijeloma u pertrohanternoj regiji, a zbog poznatih medicinskih i demografskih činjenica ovi se prijelomi znatno češće susreću kod žena [4-6]. Značaj osteoporoze kod nastanka ovih prijeloma dokazan je brojnim studijama [7-9]. Pertrohanterni i subtrohanterni prijelomi u starijoj životnoj dobi najčešće nastaju padom, poglavito ako se pada izravno na područje kuka, a kada su protektivni refleksi, lokalni apsorberi sile i koštana struktura izrazito oslabljeni [10]. Svi ovi prijelomi u pravilu se liječe operacijski, a konzervativno liječenje rezervirano je samo za mali postotak pacijenata čije je opće zdravstveno stanje tako loše da je operacijski zahvat kontraindiciran, a tada je postotak komplikacija i ranog mortaliteta izrazito visok. Među brojnim metodama i implantatima upotrebljavanima za liječenje pertrohanternih prijeloma, danas se najčešće koriste dinamički vijak (sliding hip screw) i intramedularni implantati (Gamma nail, Proximal femoral nail itd.). Kutne ploče u rješavanju ovih prijeloma pomalo su otišle u povijest, no kutna ploča 95° još se u posebnim slučajevima može primijeniti. Brojne studije uspoređivale su učinke kliznog vijka i intramedularnih implantata u liječenju pertrohanternih prijeloma [11-13]. Obje metode imaju svojih prednosti i nedostataka, a kritičkom evaluacijom svih čimbenika dolazi se do zaključka da klizni vijak ima prvenstvenu indikaciju kod stabilnih i jednostavnijih prijeloma, a gamma vijak kod nestabilnih prijeloma s gubitkom medijalnog uporišta. U našoj ustanovi Gamma čavao ugrađujemo od ožujka 2004. godine kod nestabilnih prijeloma pertrohanterne regije kada primjenjujemo kratki Gamma 2 čavao i kod subtrohanternih prijeloma kada primjenjujemo dugi Gamma 2 čavao. Naša iskustva govore da se radi o biomehanički superiornom implantatu za navedene indikacije. Operacijska trauma je manja, a mogućnost ranog opterećivanja operirane noge znatno je veća nego u slučajevima ugradnje kutne ploče. Zatvorenu repoziciju kod pertrohanternih prijeloma moguće je postići u velikoj većini slučajeva pa su operacijske incizije male, sama operacija traje kratko, a asistent nije neophodno potreban. Subtrohanterni prijelomi vrlo su zahtjevni bez obzira

Tablica 1. Gamma 2 čavao - distribucija po godinama i dužini čavla

Godina	Gamma 2 – kratka	Gamma 2 - duga
2004.	19	0
2005.	51	0
2006.	49	5
2007.	44	13
2008.	20	6
Ukupno	159	24

Tablica 2. Analiza pacijenata, rezultata i komplikacija nakon osteosinteze Gamma 2 čavlom

Pacijenti, rezultati i komplikacije	Gamma nail 2 (N=183)
Dob (godine)	55-97 (68,2)
Spol	Ž = 130 (72,7%)
Hospitalizacija (dani)	7-23 (12,3)
Ukupno „kirurških“ komplikacija	14 (7,7%)
„Cut out“*	3 (1,6%)
Suboptimalna repozicija	4 (2,2%)
Duboka infekcija	2 (1,1%)
Pomašen distalni vijak	2 (1,1%)
Proturizija vijka	1 (0,5%)
Prijelom ispod alenteze	2 (1,1%)
Ukupno „nekirurških komplikacija“	8 (4,8%)
Urinarni infekt	3 (1,6%)
Pneumonija	2 (1,1%)
Dekompenzacija srca	2 (1,1%)
ICV	1 (0,5%)
Reoperirano	5 (2,7%)
Intrahospitalni mortalitet**	4 (2,2%)

* proturizija implantata izvan primarnog mjesta postavljanja

** u Općoj bolnici Karlovac i Specijalnoj bolnici Duga Resa

na to za koju se operacijsku metodu odlučimo, a kod ugradnje dugog Gamma čavla ponekad je potrebno proširiti planiranu inciziju radi otvorene repozicije. No, takva incizija i dalje je značajno manja od one koju radimo pri ugradnji kutne ploče, a implantat omogućuje rano opterećivanje čak i u slučajevima kada nije postignuta optimalna repozicija. Komplikacije primjene Gamma čavala s kojima smo se susretali relativno su rijetke i ne kompromitiraju metodu te su usporedive i brojčano i po vrstama s onima iz literature [14, 15]. Ovdje uvijek treba imati na umu da se radi o implantatu koji se najčešće ugrađuje pacijentima starije životne dobi s izraženom osteoporozom te je često prisutan značajan komorbiditet. Smatramo da će stjecanjem daljnjeg iskustva u primjeni ovog implantata i pažljivom tehnikom komplikacije postati još rjeđe. Dugi Gamma čavli tehnički su znatno zahtjevniji za implantaciju, a indikacijsko područje su subtrohanterni prijelomi koji sami po sebi predstavljaju izazov u traumatologiji. Stoga su i komplikacije češće, ali su i manje serije slučajeva opisane u literaturi [16, 17].

Prijelom dijafize femura ozbiljna je ozljeda koja može ugroziti život pacijenta. Početkom prošlog stoljeća bila je to ozljeda koja je korelirala s visokim mortalitetom ili, u slučaju preživljenja, teškim funkcijskim poremećajima. Prijelom dijafize femura danas je najčešće ozljeda velike energije, u prometu ili pri padovima s visine, a česta je i u sklopu politraume, kada zahtijeva promptno liječenje. Tada se u pojedinim slučajevima mora pribjeći procedurama iz kruga „kirurgije kontrole štete“ [18-20]. Prijelomi femura česti su i u ratnim okolnostima, a kada su uzrokovani projektilima velike početne brzine mogu biti ozbiljan kirurški problem [21]. Međutim, većina prijeloma dijafize femura danas se liječi intramedularnom osteosintezom. Vanjski fiksator rezerviran je samo za izabrane teško politraumatizirane pacijente i otvorene prijelome (Gustillo III B i III C), dok primjena pločice i vijaka danas ima samo sporadičnu primjenu u situacijama nedostupnosti intramedularne fiksacije [22]. Rezultati liječenja prijeloma dijafize femura zatvorenim tehnikom intramedularne osteosinteze ukazuju na postotak zacjeljivanja prijeloma u rasponu 95-99%

Tablica 3. Femoralni ukotvljeni čavao – analiza pacijenata, metode i rezultata

Pacijenti, rezultati i komplikacije	Femoralni ukotvljeni čavao (N = 42)
Dob (godine)	20 – 72 (38,8)
Spol	M = 30 (71,4%)
Hospitalizacija (dani)	12 – 35 (15,1)
Statički čavao	24 (57,1%)
Kompresijski čavao	18 (42,9%)
Anterogradni	30 (71,4%)
Retrogradni	12 (28,6%)
Zatvorena repozicija	34 (81,0%)
Komplikacije	7 (16,7%)
Pomašen vijak	1 (2,7%)
Duboka infekcija	1 (2,7%)
Suboptimalna repozicija	1 (2,7%)
Jatrogena fraktura	1 (2,7%)
Puknuće čavla	1 (2,7%)
Bol u koljenu	1 (2,7%)
Reosteosinteza	1 (2,7%)
Intrahospitalni mortalitet	0

Tablica 4. Tibijalni ukotvljeni čavao – analiza pacijenata, metode i rezultata

Pacijenti, rezultati i komplikacije	Femoralni ukotvljeni čavao (N = 42)
Dob (godine)	21 – 61 (37,1)
Spol	M = 27 (73,0%)
Hospitalizacija (dani)	10 – 20 (13,3)
Statički čavao	21 (56,8%)
Kompresijski čavao	16 (43,2%)
Zatvorena repozicija	34 (91,9%)
Komplikacije	6 (16,2%)
Promašen vijak	2 (5,4%)
Duboka infekcija	1 (2,7%)
Suboptimalna repozicija	2 (5,4%)
Bol u koljenu	1 (2,7%)
Reosteosinteza	0
Intrahospitalni mortalitet	0

uz postotak infekcije manji od 1% [23, 24]. Primjenom tehnike ukotvljavanja intramedularnog femoralnog čavla, proširena je indikacija za njegovu primjenu na metafizarne dijelove kosti, skraćivanje ekstremiteta i nestabilnost ulomaka postali su rijetkost, a rezultati liječenja još bolji [23, 25, 26]. Retrogradno uvođenje femoralnog čavla, predloženo još od strane Kuentschera, razvojem tehnika ukotvljavanja, postalo je široko primjenjivo i za prijelome distalnog femura, čak i za zglobne prijelome [27].

Zbog poznatih uzroka femoralni čavli ugrađuju se znatno mlađoj dobnoj skupini pacijenata od Gamma čavla. Naša iskustva govore da se često može postići dobra zatvorena repozicija i s minimalnom jatrogenom traumom, no vrlo je važno inzistirati na preciznom odabiru mjesta ulaska čavla. Biomehanička superiornost ovog implantata u odnosu na neukotvljene intramedularne čavle, pločice ili vanjski fiksator izuzetno je velika pa je pacijentima već u neposrednom postoperacijskom tijeku dozvoljeno značajno opterećivanje operiranog ekstremiteta. Time se skraćuje i vrijeme rehabilitacije. U slučajevima kada je postavljen statički čavao, nakon određenog razdoblja može se učiniti dinamizacija, odstranjenjem vijaka na jednoj strani čavla, čime se potiče završna koštana konsolidacija. Mi smo imali nešto manji postotak komplikacija od publciranih u novijoj literaturi pa bi svakako bilo dobro proširiti uzorak [28, 29]. Retrogradno uvođenje femoralnog čavla također zahtijeva preciznost kod određivanja mjesta ulaska, no repozicija je često lakša nego kod anterogradnog uvođenja. Skraćivanje ekstremiteta često se navodi u literaturi kao najčešća komplikacija ove metode [30, 31].

Prijelomi dijafize potkoljenice česte su ozljede, poglavito u populaciji mlađih muškaraca. Obično su zahvaćene obje kosti, a njihovo liječenje može biti opterećeno značajnim komplikacijama i neželjenim ishodom [32].

Konzervativno liječenje prijeloma potkoljenice natkoljenom imobilizacijom udruženo je s visokim postotkom loše sraslih prijeloma i kontraktura [33, 34]. Funkcijska imobilizacija, uz prednosti jeftinog ambulantnog liječenja, opterećena je visokim postotkom skraćivanja ekstremiteta [35, 36].

Primjena vanjskog fiksatora u liječenju prijeloma potkoljenice opterećena je visokim postotkom pseudoartroza i lokalnih infekcija duž pinova [37]. Također je evidentirano značajno vremensko produljenje cijeljenja i, u konačnici, visok postotak loše sraslih prijeloma [38]. Stoga se vanjski fiksator danas primjenjuje prvenstveno u liječenju otvorenih prijeloma potkoljenice sa značajnim

zagađenjem rane te gubitkom ili lezijom mekotretnih struktura [39].

Primjena pločica i vijaka u fiksaciji prijeloma tibije seže još u 19. stoljeće, no tek je radom AO grupe dobila na zamahu i popularnosti sedamdesetih godina 20. stoljeća [40]. Osteosinteza dijafize tibije pločicom i vijcima često je primjenjivana metoda liječenja, no zahtijeva otvorenu kirurgiju, ekspoziiju prijeloma, gubitak primarnog hematoma, leziju periosta i mekih česti. Radi se o biomehanički inferiornom implantatu u odnosu na ukotvljeni čavao te su opterećenje i funkcijski oporavak sporiji i postupniji. Primjena pločica kod otvorenih prijeloma vezana je uz visok postotak infekcije [41].

Velika većina autora danas smatra da je intramedularna fiksacija prijeloma tibije metoda izbora u liječenju ovih ozljeda [42]. Može se koristiti i kod prijeloma distalne metafize tibije, uz adekvatno zaključavanje čavla. Kod udruženog prijeloma distalne trećine fibule potrebno je učiniti i njenu osteosintezu. Prijelomi proksimalne tibije predstavljaju izazov za liječenje intramedularnim čavlom, repozicija je teška, a mogućnost angulacije i dislokacije velika [43]. Stoga kod tih prijeloma treba biti oprezan pri izboru metode. Studije koje su uspoređivale rezultate boranih i neboranih intramedularnih čavala tibije kod liječenja zatvorenih prijeloma ukazuju na kraće vrijeme cijeljenja te manji postotak infekcija, pseudoartroza i loše sraslih prijeloma kod primjene boranih implantata [44, 45].

Najčešća komplikacija nakon osteosinteze tibijalnim čavlom je bol u koljenu koja obično nije jačeg intenziteta i nestaje nakon odstranjenja čavla, a može

biti posljedica prominiranja čavla ili proksimalnog vijka za ukotvljavanje. Neke studije ukazuju na incidenciju ove komplikacije od preko 50%, no ona nije takvog intenziteta da bi kompromitirala metodu [46, 47].

Naši rezultati ukazuju da je kod velike većine pacijenata moguće zatvoreno postići optimalnu repoziciju ovih prijeloma čime se sačuva primarni hematoma, a prirodni procesi cijeljenja kosti se ne usporavaju. Mi smo primjenjivali samo borane čavle, čiji bismo promjer određivali sukladno intraoperacijskom nalazu širine medularnog kanala i konstituciji pacijenta. Svi pacijenti su drugi postoperacijski dan mobilizirani i ohrabrivani da uz štake opterećuju operiranu nogu. U više navrata pacijenti su nakon mjesec dana od operacije dolazili na prvu ambulantnu kontrolu bez štaka ili samo s jednom štakom, a kliničkim pregledom i rendgenskom obradom nismo u tim slučajevima utvrdili nikakve sekundarne pomake ili lomove alenteze. Distalne vijke postavljali smo „free hands” tehnikom koja nam se danas, uz primjereno korištenje rendgenskog aparata i postupno stjecano iskustvo, čini kao posve prihvatljivo i razumno rješenje. Komplikacije s kojima smo se susreli pri radu s tibijalnim ukotvljenim čavlima odgovaraju opisanima u literaturi [48, 49]. U usporedbi s ranije

primjenjivanim pločicama, ukotvljeni čavli čine se neusporedivo kvalitetnijim implantatom, koji skraćuje liječenje i smanjuje posljedice ovih čestih prijeloma.

Zaključak

Kratki Gamma čavao predstavlja metodu izbora u liječenju nestabilnih pertrohanternih prijeloma s gubitkom medijalnog uporišta. Prednosti njegove primjene su manja operacijska trauma i veća stabilnost ulomaka. Subtrohanterni prijelomi indikacijski su područje za dugi Gamma čavao. Zatvorena repozicija ponekad je teška ili nemoguća pa je tada potrebno primijeniti otvorenu repoziciju, ali implantat dozvoljava ranije opterećivanje i brži oporavak od kutne ploče. Za liječenje dijafizarnih i nekih metafizarnih prijeloma femura i tibije relevantna literatura kao metodu izbora navodi primjenu intramedularnih ukotvljenih implantata. Uz pridržavanje odgovarajuće operacijske tehnike, ova metoda je superiorna drugima i omogućava bržu rehabilitaciju i raniji povratak na posao, uz manji broj komplikacija.

Literatura

1. Street DM: The evolution of intramedullary nailing. U: Browner B: Science and practice of intramedullary nailing. 2. izd. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: str.1-22.
2. Hoglund EJ: New intramedullary bone implant surgery. Gynecol Obstet 1917; 24: 243-9.
3. Rush LV, Rush HL: Technique for longitudinal pin fixation of certain fractures of ulna and of the femur. J Bone Joint Surg 1939; 21: 619-27.
4. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL i sur: Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. Clin Orthop 1980; 150: 163-71.
5. Mannius S, Mellstrom D, Oden A i sur: Incidence of hip fracture in Western Sweden 1974-1982. Comparison of rural and urban populations. Acta Orthop Scand 1987; 58: 38-42.
6. Hančević J, Antoljak T, Mikulić D, Žanić-Matanić D, Korać Ž. Lomovi i iščašenja. Zagreb: Slap; 1998, str. 290-9.
7. Sernbo I, Johnell O: Background factors in patients with hip fractures – differences between cervical and trochanteric fractures. Compr Gerontol 1987; A1: 109-11.
8. Aitken JM: Relevance of osteoporosis in women with fractures of the femoral neck. Br Med J 1984; 288: 597-601.
9. Dias JJ, Robbins JA, Steingold RF i sur: Subcapital vs intertrochanteric fracture of the neck of the femur: are there two distinct subpopulations? J R Coll Surg Edinb 1987; 32: 303-5.
10. Cimmings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Osteoporosis Int 1994; Suppl 1: s67-70.
11. Halder SC: Gamma nail for peritrochanteric fractures. J Bone Joint Surg 1992; 74B: 340-4.
12. Hardy D, Descamps P, Krallis P i sur: Use of an intramedullary hip-screw compared with compression hip-screw with a plate for intertrochanteric femoral fractures: A prospective randomized study of one hundred patients. J Bone Joint Surg 1998; 80A: 618-30.
13. Leung KS, So WS, Shen WY i sur: Gamma nails and dynamic hip screws for peritrochanteric fractures: A randomised prospective study in elderly patients. J Bone Joint Surg 1992; 74B: 345-51.
14. Bellabarba C, Herscovici D, Ricci, WM: Percutaneous treatment of peritrochanteric fractures using the Gamma Nail. J Orthop Trauma 2003; 17(8) Suppl: S38-50.
15. Kukla C, Heinz T, Gaebler C, Heinze G, Vecsei V: The standard Gamma Nail: A critical analysis of 1,000 cases. J Trauma 2001; 51(1): 77-83.
16. Cheng MT, Chiu FY, Chuang TY, Chen CM, Chen TH, Lee PC: Treatment of complex subtrochanteric fracture with the Long Gamma AP Locking Nail: A prospective evaluation of 64 cases. J Trauma 2005; 58(2):304-11.
17. Barquet A, Francescoli L, Rienzi D, Lopez L: Intertrochanteric-subtrochanteric fractures: Treatment with the Long Gamma Nail. J Orthop Trauma 2000; 14(5):324-8.
18. Scaela TM et al: External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fracture: Damage control orthopedics. J Trauma 2000; 48: 613-23.
19. Pape HC et al: Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: From early total care to damage control orthopedic surgery. J Trauma 2002; 53: 542-62.

20. Harwood PJ et al: Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients. *J Trauma* 2005; 58: 446-54.
21. Korać Ž, Kelenc D, Mikulić D, Vuković D, Hančević J: Terminal Ballistics of Russian AK 74 Assault Rifle: Two Wounded Patients and Experimental Findings. *Military Medicine* 2001; 166(12): 1065-8.
22. Starr AJ, Bucholz RW: Fractures of the shaft of the femur. U: Rockwood and Greens: Fractures in adults. Lippincot Williams&Wilkins; 2001, str. 1683-730.
23. Winquist R, Hansen S, Clawson K: Closed intramedullary nailing of femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66: 529-39.
24. Brumback RJ, Uwagie-Ero S, Lakatos RP i sur: Intramedullary nailing of femoral shaft fractures: part II. Fracture-healing with static interlocking fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 1453-62.
25. Albo A, Stromsoe K, Ekland K: Locked intramedullary nailing of femoral shaft fractures. *J Trauma* 1991; 31: 49-59.
26. Wiss DA, Fleming CH, Matta JM i sur: Comminuted rotationally unstable fractures of the femur treated with an interlocking nail. *Clin Orthop* 1986; 212: 35-47.
27. Lucas S, Seligson D, Henry S: Intramedullary supracondylar nailing of femoral fractures: A preliminary report of the GSH supracondylar nail. *Clin Orthop* 1993; 296: 200-6.
28. Ricci WM, Devinney S, Haidukewych G, Herscovici D, Sanders R: Trochanteric nail insertion for the treatment of femoral shaft fractures. *J Orthop Trauma* 2008; 22 Suppl 3: S2-8.
29. Im GI, Shin SR: Treatment of femoral shaft fractures with a titanium intramedullary nail. *Clin Orthop Res* 2002; 401: 223-9.
30. Seifert J, Stengel D, Matthes G, Hinz P, Ekkernkamp A, Ostermann P: Retrograde fixation of distal femoral fractures: Results using a new nail system. *J Orthop Trauma* 2003; 17(7): 488-95.
31. Gellman RE, Paiement GD, Green HD, Coughlin RR: Treatment of supracondylar femoral fractures with a retrograde intramedullary nail. *Clin Orthop Res* 1996; 332: 90-7.
32. Court-Brown CM, McBurnie J: The epidemiology of tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 1995; 77B: 417-21.
33. Kay L, Hansen BA, Raaschou HO: Fracture of the tibial shaft conservatively treated. *Injury* 1986; 17: 5-11.
34. Kyro A, Tunturi T, Soukka A: Conservative treatment of tibial fractures: Results in a series of 163 patients. *Ann Chir Gynaecol* 1991; 80: 294-300.
35. Sarmiento A, Sharpe FE, Ebrahimzadeh E i sur: Factors influencing the outcome of closed tibial fractures treated with functional bracing. *Clin Orthop* 1995; 315: 8-24.
36. Oni OOA, Hui A, Gregg PJ: The healing of closed tibial shaft fractures. *J Bone Joint Surg* 1988; 70B: 787-90.
37. Henley MB, Chapman JR, Agel J i sur: Treatment of type II, IIIa and IIIb open fractures of the tibial shaft: A prospective comparison of unreamed interlocking intramedullary nail and half-pin external fixators. *J Orthop Trauma* 1998; 12: 1-7.
38. Court-Brown CM, Hughes SPF: Huges external fixator in treatment of tibial fractures. *J R Soc Med* 1985; 78: 830-7.
39. Rommens P, Gielin J, Broos P i sur: Intrinsic problems with the external fixation device Hoffmann-Vidal-Adrey: A critical evaluation of 117 patients with tibial shaft fractures. *J Trauma* 1989; 29: 630-8.
40. Ruedi T, Webb JK, Allgoewer M: Experience with the dynamic compression plate (DCP) in 418 recent fractures of the tibial shaft. *Injury* 1976; 7: 252-7.
41. Clifford RP, Beauchamp CG, Kellam Jfi sur: Plate fixation of open fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg* 1988; 70B: 644-8.
42. Court-Brown CM: Fractures of the tibia and fibula. U: Rockwood and Greens: Fractures in adults. Lippincot Williams&Wilkins; 2001, str. 1939-2000.
43. Lang GJ, Cohen BE, Bosse MJ i sur: Proximal third tibial shaft fractures: should they be nailed? *Clin Orthop* 1995; 315: 64-74.
44. Blachur PA, O'Brien PJ, Meek RN i sur: Interlocking intramedullary nailing with and without reaming for the treatment of closed fractures of the tibial shaft. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A: 640-6.
45. Court-Brown CM, Will E, Christie J i sur: Reamed or unreamed nailing for closed tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 1996; 78B: 801-4.
46. Court-Brown CM, Gustilo T, Shaw AD: Knee pain after intramedullary tibial nailing: Its incidence, ethiology, and outcome. *J Orthop Trauma* 1996; 11: 103-5.
47. Keating JF, Orfaly R, O'Brien PJ: Knee pain after tibial nailing. *J Orthop Trauma* 1996; 11: 10-13.
48. Lin J: Effectiveness of completely round nails with both-ends-threaded locking screws for tibial shaft fractures. *J Trauma* 2006; 61(4): 893-9.
49. Finkemeier CG, Schmidt AH, Kyle RF, Templeman DC, Varecka TF: A prospective randomized study of intramedullary nails inserted with and without reaming for the treatment of open and closed fractures of the tibial shaft. *J Orthop Trauma* 2000; 14(3): 187-93.

UNUTARSTANIČNI SIGNALNI PUTEVI U KARCINOGENEZI KOLOREKTALNOG TUMORA

Intracellular pathways in colorectal carcinogenesis

Skraćeni naslov: Unutarstanični signalni putevi u karcinogenezi kolorektalnog tumora

Saša Badžek¹, Vesna Lesko Kelović¹, Stjepko Pleština¹, Juraj Prejac¹, Mate Majerović², Goran Augustin²

Sažetak

Karcinom kolorektalnog tumora jedna je od najčešćih i najsmrtonosnijih malignih bolesti, s oko 500 000 novootkrivenih slučajeva diljem svijeta godišnje. Zlatni standard sekundarne prevencije je kolonoskopija s polipektomijom, koja smanjuje učestalost raka crijeva za 30-40% u rizičnoj populaciji. Prvotni pokušaji primarne prevencije karcinoma crijeva selektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima pokolebani su njihovom neočekivanom toksičnošću. Boljim upoznavanjem unutarstaničnih signalnih puteva karcinogeneze, čiji pregled donosimo u ovom članku, spoznaju se nove mogućnosti njihovog selektivnog isključivanja, a samim time i sprečavanja nastanka karcinoma.

Ključne riječi

kolorektalni karcinom, karcinogeneza

Abstract

Colorectal cancer is a common and deadly malignant tumor, with 500 000 new cases detected worldwide each year. Colonoscopy with polypectomy is the golden standard for secondary prevention, with 30-40% colorectal cancer incidence reduction in high-risk population. First efforts in primary prevention with selective non-steroidal anti-inflammatory drugs are discouraged by their unexpected toxicity. Better understanding of intracellular signaling pathways responsible for colorectal cancer carcinogenesis, as reviewed in this article, leads to development of new methods for their selective switch off, and thereby prevention of tumor nascence.

Keywords

colorectal cancer, carcinogenesis

Uvod

Karcinom kolorektalnog tumora jedna je od najčešćih i najsmrtonosnijih malignih bolesti u svijetu. Godišnje se u svijetu otkrije oko 500 000 novih bolesnika, dok su u Hrvatskoj tijekom 2004. godine otkrivena 1203 nova bolesnika, od toga 489 žena i 714 muškaraca, što odgovara stopi incidencije od ukupno 27,1 na 100 000 stanovnika, od toga 21,2 kod žena i 33,4 kod muškaraca. Smrtnost kod raka crijeva je visoka te je relativno 5-godišnje preživljenje u Hrvatskoj iznosilo 49% kod muškaraca te 50% kod žena u razdoblju od 1994. do 1998. godine. Pridodamo li prosječnu tjednu cijenu liječenja od 217 do 2191 američkih dolara po bolesniku (ovisno o primijenjenom kemoterapijskom protokolu) [1], rak crijeva svrstava se u jedan od vodećih zdravstvenih problema u svijetu.

Uzimajući u obzir sve navedeno te mehanizam nastanka raka crijeva iz benignih crijevnih polipa, tijekom posljednja dva desetljeća posebna je važnost usmjerena na sekundarnu prevenciju raka crijeva. Kolonoskopija s polipektomijom kao najučinkovitija i ekonomski najisplativija metoda prihvaćena je kao zlatni standard, s obzirom na to da u rizičnoj populaciji smanjuje smrtnost od raka crijeva za 30-40% [2].

S obzirom na opservacijom uočenu statističku povezanost između redovitog uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID, engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs), poglavito acetilsalicilne kiseline, i smanjenja učestalosti raka crijeva [3-6] te s obzirom na dobro poznatu pojačanu ekspresiju upalnog enzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) u tumorskom tkivu raka

¹ Klinika za onkologiju, KBC Zagreb,

² Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb

Korespondencija: Saša Badžek, dr. med., KBC Zagreb, Klinika za onkologiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: sbadzek@kbc-zagreb.hr

crijeva [7-10], provedene su tri kliničke studije prevencije raka crijeva selektivnim inhibitorima COX-2, koje su prekinute zbog do tada neuočene kardiotsičnosti navedenih lijekova. Kardioprotektivna uloga COX-2 još nije razjašnjena, no nadamo se da će u skorijoj budućnosti ova zapreka jednostavnoj i učinkovitoj kemoprevenciji raka crijeva biti uklonjena. Naime, inhibicija COX-2 celekoksibom ili rofekoksibom smanjuje učestalost recidiva uznapredovalih adenoma crijeva (većih od 1 cm, s viloznom ili tubuloviloznom patohistološkom slikom, ili s displazijom visokog stupnja) i invazivnih karcinoma crijeva za do 66%, odnosno do 28% tijekom trogodišnjeg praćenja [11-13].

Poznato je i da aspirin i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi usporavaju razmnožavanje stanica i pojačavaju apoptozu i u staničnim kulturama raka crijeva u kojima nije uočena povećana ekspresija COX-2, najvjerojatnije inhibicijom nuklearnog čimbenika kapa-B (NF- κ B) [14] i posljedičnom aktivacijom niza unutarstaničnih procesa koji imaju ulogu u preživljavanju stanica, indukcijom apoptoze aktivacijom p38 kinaze [15] i ulogom u katabolizmu poliamina [16], no glavnina njihovog djelovanja u kemoprevenciji raka crijeva ipak se odvija putem inhibicije COX-2 [17].

Pojačana ekspresija COX-2 i posljedična sinteza proinflammatoryh citokina okida niz unutarstaničnih procesa ključnih za inhibiciju apoptoze, pojačavanje angiogeneze i pojačavanje invazivnosti tumorskih stanica. Inhibicija apoptoze kojoj posreduje COX-2 dokazana je u nizu malignih tumora: gliomima [18], karcinomima glave i vrata [19], pluća [20], jednjaka [21], žučnog mjehura [22], gušterače [23] i crijeva [24]. Tumorske stanice osiguravaju vlastiti rast lučenjem čimbenika rasta krvnih žila (VEGF, bFGF, PDGF i dr.) koji stimuliraju angiogenezu [25]. PGE2 i COX-2 stimuliraju tumorsku angiogenezu pojačavanjem lučenja VEGF, koji je najvažniji čimbenik procesa, a koji većina malignih tumora proizvede u velikim količinama, čime se pokreće proces metastaziranja. Tromboksan A2 (TXA2) je produkt eikozanoida koji jednako tako djeluje kao aktivator angiogeneze, a čiju produkciju inhibiraju selektivni COX-2 antagonisti. Povećana invazivnost karcinoma povezana je s povećanom produkcijom matriks metaloproteinaza 1, 2, 3, 7 i 9 (MMP-1, -2, -3, -7, -9) i smanjenom ekspresijom tkivnog inhibitora metaloproteinaza 1 (TIMP-1) [26].

Karcinom crijeva je heterogena bolest, za čiji nastanak je potreban niz genetskih mutacija potrebnih za remećenje stanične homeostaze prije pojave invazivnog ponašanja, a COX-2 je karika u lancu i razvoja i invazivnosti karcinoma crijeva utjecajem na niz unutarstaničnih procesa.

Patogeneza karcinoma crijeva

Karcinom crijeva može nastati sporadično ili može biti

nasljedan, u sklopu sindroma obiteljske nasljedne polipoze kolona (FAP, engl. familial adenomatous polyposis) ili kao nasljedni nepolipozni karcinom crijeva (HNPCC, engl. hereditary non-polyposis colorectal cancer). Mutacije koje uzrokuju nasljedne oblike karcinoma crijeva nazočne su u gotovo svim sporadičnim slučajevima (oko 85% bolesnika ima mutacije karakteristične za FAP, dok oko 15% bolesnika ima mutacije karakteristične za HNPCC). Nakupljanjem pojedinačnih mutacija formiraju se aberantne kripe crijevnog žljezdanog epitela (ACF, engl. aberrant crypt foci), koje se posljedično daljnjim mutacijama pretvaraju u adenom te konačno transformiraju u adenokarcinom [27, 28].

FAP nastaje mutacijom gena koji kodira APC (engl. adenomatous polyposis coli) na kromosomu 5q21. Posljedično formiranju adenoma dolazi do aktivirajuće mutacije K-ras onkogen, a daljnjim gubitkom funkcije tumorskih supresora Smad4 i p53 dolazi do prijelaza adenoma u karcinom [29].

HNPCC nastaje mutacijom gena uključenih u popravljavanje DNA, poput MSH2, MLH1 i PMS2. Posljedica je mikrosatelitska nestabilnost genoma pa se javljaju tzv. „frameshift“ mutacije, obilježene ponavljanjem karakterističnih slijedova nukleotida diljem genoma, a koje s vremenom uzrokuju nastanak karcinoma [30, 31].

Osim mutacija gena, ulogu u nastanku karcinoma imaju i epigenetske promjene, poput metilacije promotorskih slijedova DNA bogatih citidin-fosfogvanozinom (CpG) i acetilacija, metilacija i fosforilacija histona [32, 33].

Ubikvitinsko-proteasomski sustav igra ulogu u karcinogenezi raka crijeva regulacijom ključnog antiapoptotičkog transkripcijskog čimbenika NF- κ B (engl. nuclear factor – kappa B).

Indukcija COX-2 izoforme ciklooksigenaze, enzima koji razgrađuje membranske lipide (arahidonsku kiselinu) do prostaglandina G2 i konačno H2, dovodi do sprečavanja nakupljanja arahidonske kiseline u tumorskim stanicama što inhibira njihovu apoptozu. Kao što je već spomenuto, COX-2 inducirana je u većini ljudskih tumora te blokada njezinog djelovanja nesteroidnim antireumaticima ima antineoplastički učinak. Iako se za navedene lijekove ispostavilo da imaju i druge antitumorske učinke osim blokade COX-2, glavnina njihovog djelovanja odvija se upravo ovim putem, što doprinosi značajnosti istraživanja COX-2 i njezina djelovanja u liječenju malignih bolesti.

Prikaz karcinogeneze raka crijeva, regulacijskih mehanizama i višestruke uloge COX-2 u karcinogenezi nalazi se na Slici 1.

APC i Wnt put

APC je regulator unutarstaničnog Wnt signalnog puta. Put se aktivira putem membranskih receptora Frizzled,

a može ga aktivirati oko 20 različitih liganada Wnt-a koje sve kodira humani genom [34]. Aktivirani receptor u suradnji s LRP5 (engl. low-density lipoprotein receptor related protein 5) aktivira citoplazmatski protein „dishevelled“ (od engl. dishevel = stvaranje nereda), koji u suradnji s GBP (engl. GSK3 β binding protein) inhibira GSK3 β kinazu (engl. glycogen synthase kinase-3 β) [35, 36]. GSK3 β kinaza sastavni je dio multiproteinskog kompleksa koji se sastoji još od aksina, APC, konduktina, β -katenina i kazein kinaze II (CKII), a čija je uloga potpomaganje dvostupanjske fosforilacije i posljedične razgradnje β -katenina putem ubikvitinsko-proteasomskog sustava (UPS). Inhibicijom GSK3 β kinaze dolazi do stabilizacije β -katenina, što dovodi do njegovog gomilanja u staničnoj jezgri, stvaranja kompleksa β -katenina s transkripcijskim čimbenikom TCF4/LEF (engl. T cell factor 4/lymphoid enhanced factor) te konačno pokretanja procesa transkripcije 20-ak različitih gena uključenih u procese staničnog razmnožavanja, apoptoze i metastaziranja, poput ciklina D1, C-myc, MMP-7, CD44, Nr-CAM, L1, glikoproteina P, interleukina-8, Id2, C-jun, Fra-1, Groucho proteina, CBP/p300, Frizzled, Akt1, PPAR δ , konduktina, Met, te EphB2 i B3 [37-50]. β -katenin pokreće transkripciju i neovisno od β -katenin/TCF4 kompleksa, putem transkripcijskog čimbenika FoxO, koji regulira sintezu ARF, pozitivnog regulatora tumor supresora p53 [51].

APC ima antiapoptotičku aktivnost neovisnu o stabilizaciji β -katenina, putem kaspaze-8 te u slučaju inaktivirajuće genetske mutacije APC dolazi i do inhibicije apoptoze [52].

Aktivnost GSK3 β kinaze moduliraju i drugi unutarstanični procesi osim Wnt signalizacije, između ostalih aktivacija akt kinaze, čime ovaj proces dobija dodatnu važnost u patogenezi karcinoma crijeva.

β -katenin, osim aktivacije transkripcije, ima ulogu i u stabilizaciji međustaničnih spojeva, služeći kao prenosnica između E-kadherina i aktina [53].

β -katenin direktno inhibira transkripcijski čimbenik NF- κ B, čime se inhibira niz unutarstaničnih procesa uključenih u apoptozu [54].

Iako β -kateninski sustav može biti aktiviran i fiziološki putem analoga Wnt, mutacija APC dovodi do daleko jače ekspresije reguliranih gena te samim time i do nastanka tumora. Međutim, β -kateninski sustav ima samo jednu aktivacijsku ulogu u procesu karcinogeneze koju prate tri supresorske uloge, čime možemo objasniti činjenicu da samo APC mutacija ne dovodi proces dalje od nastanka adenoma, već da su za nastanak karcinoma potrebne dodatne mutacije koje interferiraju s procesima stanične homeostaze.

Aktivacija K-ras

Aktivirajuće mutacije K-ras onkogen nazočne su u oko 40-50% karcinoma crijeva, a pokreću četiri

unutarstanične kaskade odgovorne za procese staničnog razmnožavanja, inhibicije apoptoze, promocije angiogeneze te inhibicije tumorskih supresora.

Aktivacijom Raf kinaze dolazi do aktiviranja MAPK kaskade aktiviranjem kinaza MEK1 i 2, koje putem ERK 1 i 2 (engl. extracellular-signal regulated kinase) i JNK 1 i 2 (engl. c-jun N-terminal kinase) aktiviraju transkripcijske čimbenike poput elk1, c-myc i AP-1 (koji je sastavljen od c-jun i c-fos). Potonji ima važnu ulogu u procesima staničnog razmnožavanja [55]. Aktivacija MAPK kaskade dovodi i do povećanja koncentracije glikoproteina P u stanicama, čime se pojačava rezistencija stanica na citostatike [56].

Aktivacija PI3-K serin-treonin kinaze aktivira kinazu Akt, koja fosforilira nekoliko supstrata poput IKK kinaze, s posljedičnom aktivacijom NF- κ B i inhibicijom apoptoze, zatim GSK-3 β koja se fosforilacijom inaktivira i dovodi do aktivacije (pojačanja) β -katenina i Wnt puta, zatim inhibira Bcl-2 i posljedično proapoptotički sustav kaspaze-9 [57] te konačno inhibira transkripcijske čimbenike FKHR i FoxO čime inhibira tumor supresor p53 [58]. Akt kinaza aktivira i mTOR, koji inhibicijom 4E-BP održava translacijski čimbenik eIF4 aktivnim te omogućuje translaciju proteina poput ciklina D, HIF (engl. hypoxia inducible factor) i ornitin dekarboksilaze [59].

Aktivacijom RalGDS, čimbenika nukleotidne izmjene Ral, K-ras djeluje na remodeliranje citoskeleta, endo- i egzocitozu te proliferaciju stanica.

Aktivacijom fosfolipaze C ϵ (PLC ϵ) dolazi do proizvodnje InsP3 receptora uključenih u kalcijско signaliziranje [60].

Zaključno, aktivacijom K-ras onkogen dolazi do dodatnog napretka procesa karcinogeneze daljnjim remećenjem već oštećenih procesa stanične homeostaze, kao i uključivanjem novih unutarstaničnih kaskada.

TGF- β put

Vezivanjem TGF- β (engl. transforming growth factor β) za receptore T β RI i T β RII dolazi do pokretanja unutarstanične signalizacije koja aktivira R-Smad proteine (Smad 2, 3 i 4) koji su transkripcijski čimbenici. Složenost TGF- β signalizacije odražava se u činjenici da regulira ekspresiju oko 4000 različitih gena (što je oko 10% procijenjenog ljudskog genoma). U patogenezi karcinoma crijeva međudjeluje na nekoliko razina.

Onkogen K-ras inhibira TGF- β signalizaciju putem MAPK/ERK puta, no stimulacija T β RI i T β RII dovodi do direktne aktivacije PI3-K kinaze te posljedično kinaze Akt, a jednako tako aktivacija navedenih receptora može direktno aktivirati i K-ras [61]. Dakle, oba regulacijska puta povezana su negativnim povratnim spregama, no u slučaju pojave mutacija Smad gena dolazi do hiperaktivacije K-ras/MAPK/ERK puta [62].

TGF- β /Smad signalizacija međudjeluje i s β -katenin/Wnt regulacijskim putem na više načina. Naime, nemogućnost razgradnje aksina u slučaju defekta APC i gomilanja multiproteinskog kompleksa β -katenin/aksin/GSK-3 β /APC/konduktin pojačava interakciju Smad3 s T β R kompleksom, čime dovodi do aktivacije TGF- β signalizacije [63]. Na transkripcijskoj razini Smad međudjeluju s β -katenin/TCF4 kompleksom [64].

Mutacije Smad proteina nazočne su kao kasni događaji u karcinogenezi raka crijeva u 20% slučajeva, a češće su povezane s mikrosatelitskom nestabilnošću genoma prisutnom u HNPCC [65, 66]. Jednako tako, na pokusnim životinjama, uočena je veća učestalost karcinomijskih promijenjenih crijevnih polipa u slučaju nazočnosti obje mutacije (i APC i Smad4), nego u slučaju pojedinačnih mutacija [67].

Onkogen p53

Protein p53 transkripcijski je čimbenik uključen u regulaciju nekoliko skupina gena uključenih u regulaciju kontrole staničnog ciklusa i apoptoze, poput proteina iz Bcl-2 porodice (Bad, Bax, PUMA, Noxa), receptora smrti (Fas, DR4, DR5), proteina koji reguliraju aktivnost kaspaza (PIDD), Cdk inhibitora p21, regulatora staničnog ciklusa (14-3-3 σ , Gadd45) te E3 ligaza (Siah1, mdm2) [68-71]. Može pokrenuti unutarstanične puteve i u smislu opstanka stanice i u smislu apoptoze, a koji će procesi biti pokrenuti ovisi o fosforilaciji p53 proteina u različite produkte, a na nivou transkripcije o kofaktorima koji se uz njega vežu na regulacijske slijedove DNA nukleotida ovisno o promjenama uzrokovanih fosforilacijom. Poznati su aktivatori p53 kinaza ATM (engl. ataxia teleangiectasia mutated) u slučaju oštećenja DNA, zatim GSK-3 β , p38 i JNK [72].

Protein p53 otkriven je prije više od 25 godina kao jedan od ključnih gena za nastanak karcinoma crijeva. U karcinogenezi raka crijeva ključna je njegova uloga kao regulatora stabilnosti β -katenina, putem ciljnog gena Siah-1 (E3 ligaza koja ubikvitinira β -katenin za razgradnju) [73]. Mutacija p53 dodatno pojačava rano poremećene procese homeostaze regulirane putem β -kateninskog sustava. Preko Siah-1 E3 ligaze p53 povezan je i sa staničnim odgovorom na hipoksiju, jer su supstrati navedene ligaze i prolil-hidroksilaze koje pripremaju transkripcijski čimbenik HIF (engl. hypoxia inducible factor) za razgradnju putem ubikvitinsko-proteasomskog sustava [74]. Hipoksija tumorskih stanica jedan je od ključnih čimbenika pojačanja procesa rasta i razmnožavanja tumorskih stanica; sintezom epidermalnog, inzulinu sličnog i transformirajućeg čimbenika rasta EGF, IGF-2 i TGF- β (engl. epidermal growth factor, insulin-like growth factor-2), pojačanja procesa angiogeneze; sintezom vaskularnog endotelnog čimbenika rasta VEGF (engl. vascular endothelial growth factor), promocije malignog fenotipa tumora metaboličkom adaptacijom

na nepovoljne uvjete u staničnom mikrookolišu (pokretanjem anaerobnog metabolizma i glikolize) te konačno otpornosti tumorske stanice na radioterapiju i kemoterapiju koja je regulirana transkripcijskim čimbenikom HIF [75]. Ovi se procesi dodatno pojačavaju oštećenjem funkcije p53.

Mutacija p53 kasni je događaj u karcinogenezi raka crijeva, a obično se zbiva već nakon tranzicije adenoma u karcinom [76].

Ubikvitinsko-proteasomski sustav

Ubikvitin je protein koji ima ulogu biljega za razgradnju brojnih staničnih bjelančevina na proteasomskom sustavu. Nespecifičnom razgradnjom proteina uključen je u regulaciju niza unutarstaničnih procesa poput transkripcije, kontrole staničnog ciklusa, apoptoze, popravljivanja DNA, MHC I vezane prezentacije antigena te staničnog odgovora na stres [77].

Ubikvitinacija staničnih bjelančevina za razgradnju složen je proces koji se odvija u tri koraka, a regulira ga preko 50 enzima. Proces ubikvitinacije je reverzibilan, a ponovno stavljanje obilježenih bjelančevina u funkciju (deubikvitinacija) regulira oko 70 različitih enzima [78]. Prvi korak u obilježavanju proteina za razgradnju je aktivacija ubikvitina regulirana E1 enzimima (ubikvitin-aktivirajući enzimi) koja zahtijeva potrošnju energije, koju slijedi konjugacija ubikvitina E2 enzimima (ubikvitin-konjugirajući enzimi) te konačno vezanje aktiviranog i konjugiranog ubikvitina za ciljni protein predviđen za razgradnju na proteasomu, reguliran E3-ligazama (ubikvitin-ligaze). E3-ligaze moraju vezati najmanje četiri molekule ubikvitina za ciljnu bjelančevinu kako bi bila prepoznata za razgradnju [79]. Katalitička podjedinica proteasoma je kompleksna proteaza koja razgrađuje bjelančevine na tri različita načina [80].

Ubikvitinsko-proteasomski sustav (UPS) razgradnjom regulira čitav niz staničnih procesa, s obzirom na to da su supstrati proteasoma brojni transkripcijski čimbenici, regulatori transkripcijskih čimbenika, kinaze, fosfataze, inhibitori kinaza i druge bjelančevine koje igraju važnu ulogu u staničnom rastu, razmnožavanju, apoptozi i homeostazi.

Od osobite važnosti za karcinogenezu raka crijeva putem UPS-a je regulacija transkripcijskog čimbenika NF- κ B i β -katenina, kao što je ranije opisano. Ubikvitinacija i razgradnja NF κ B i β -katenina regulirana je istom E3-ligazom, β TrCP, čija se aktivnost pojačava uključivanjem Wnt puta [81].

Vrlo bitnu ulogu u karcinogenezi ima i regulacija apoptoze koja se odvija upravo putem UPS-a. Naime, inhibitori apoptoze (IAP, engl. apoptosis inhibitor proteins) su E2 enzimi i E3-ligaze, koji igraju ulogu u razgradnji čitavog niza apoptotičkih enzima (efektorskih kaspaza) upravo putem UPS-a [82]. Dodatni regulacijski mehanizam apoptoze je razgradnja

p53 proteina upravo putem istog sustava [83]. Efektorske kaspaze su same sposobne inhibirati funkciju proteasoma u slučaju pojave apoptotičkog signala te je potrebna dodatna proizvodnja proteasoma kako bi se apoptoza nastavila [84].

UPS ima važnu ulogu i u kontroli staničnog ciklusa s obzirom na to da se glavni regulator mitoze (ciklin B) razgrađuje u proteasomskom sustavu nakon završene mitoze [85].

Ciklooksigenaza-2, upalni medijatori i metabolizam membranskih lipida

Značajnost COX-2 u patogenezi karcinoma crijeva shvaćena je tek kada se uočilo da nesteroidni antireumatici dovode do regresije crijevnih polipa kod bolesnika s nasljednom polipozom kolona. COX-2 je inducibilna izoforma enzima koja se pojačano sintetizira u upalnom odgovoru, a povećana joj je ekspresija kod gotovo svih ljudskih malignih tumora. Sintaza COX-2 regulirana je Wnt putem i MAPK kaskadom K-ras sustava, a potaknuta je suradnjom NF- κ B i interferona- γ , interleukina-1 β , interleukina-6 i NF-IL6, NFAT (engl. nuclear factor of activated T cells), PPRE (engl. peroxisome proliferator response element) te egzogenih karcinogena u različitim vrstama stanica, a čiji se regulacijski elementi nalaze u promotoru gena za COX-2 [86-96]. Inhibirana je putem translacijskog prigušivača TIA-1 [97, 98]. Upravo NFAT element na COX-2 promotoru ima ključnu ulogu u indukciji sinteze COX-2 u stanicama karcinoma crijeva [99].

COX-2 ciklooksigenazom i peroksidaznom enzimskom aktivnošću razgrađuje arahidonsku kiselinu na prostaglandin G2 (PGG2) i PGH2, koji se dalje prevode u aktivne oblike prostaglandina PGE2, PGD2, PGF2, PGI2 i tromboksan A2 (TXA2) specifičnim prostaglandinskim sintazama [100]. Proizvedeni metaboliti se putem MRP4 (engl. multi-drug resistance protein 4) transportiraju van stanice u kojoj su sintetizirani, a vezanjem za odgovarajuće receptore autokrino i parakrino potiču stanično preživljavanje, razmnožavanje i angiogenezu [101-103]. Prostaglandini koji ulaze u krvotok enzimatski se metaboliziraju praktično u roku od oko 30 sekundi, prilikom prvog prolaska krvi kroz pluća [104].

PGE2 putem svoja četiri membranska receptora

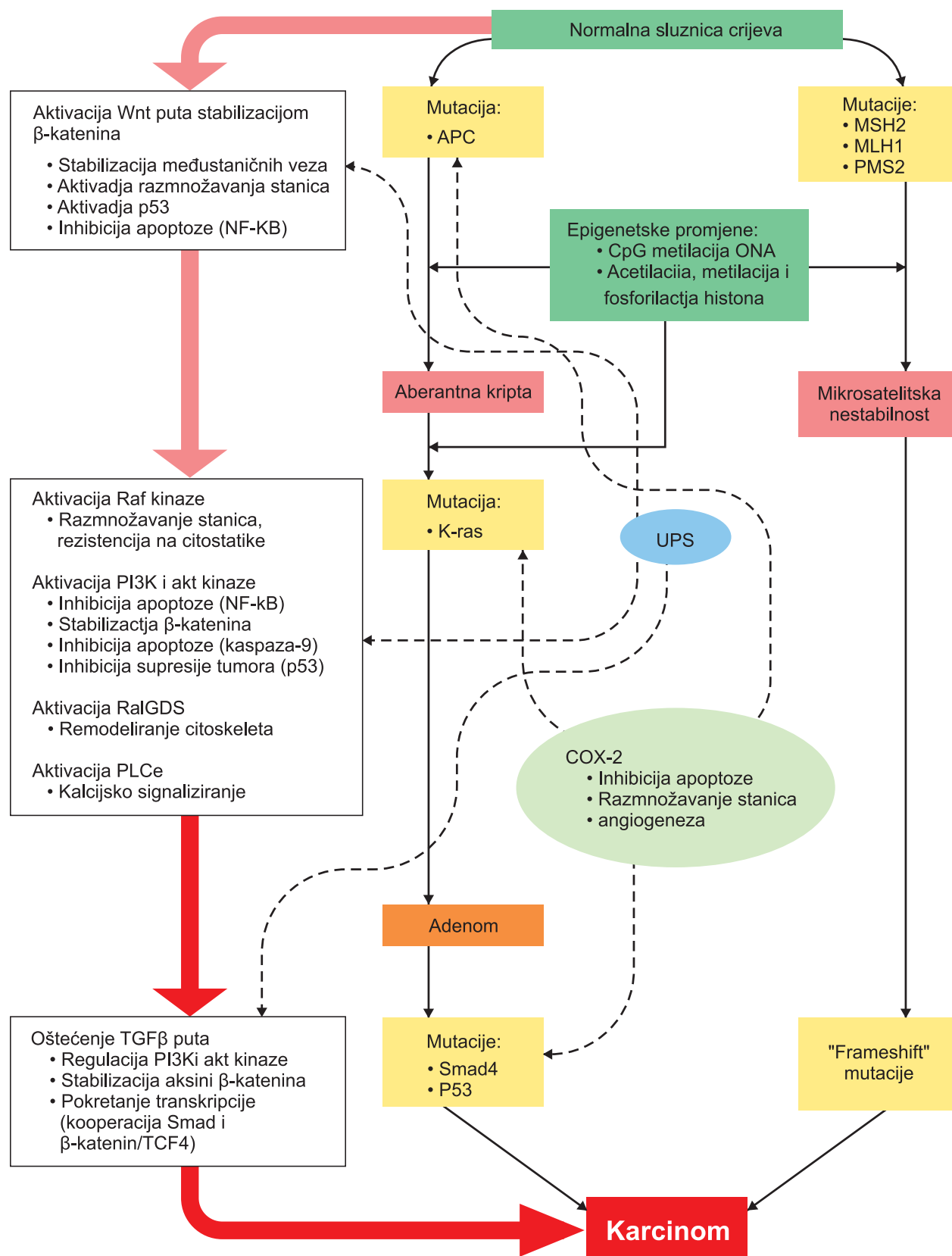
pokreće kalcijско signaliziranje što dovodi do pojačavanja niza promotorskih procesa karcinogeneze u stanicama. Transaktivacijom EGFR aktivira PI3K kinazu i posljedično Akt kinazu u K-ras sustavu [105-107]. Stabilizacija multiproteinskog APC/aksin/ β -katenin/konduktin/GSK-3 β /CKI kompleksa interakcijom s aksinom dovodi do stabilizacije β -katenina i aktivacije Wnt puta, čime se stvara začarani krug pojačane sinteze COX-2 i sinteze PGE2 [108, 109]. Stabilizacija β -katenina rani je događaj u karcinogenezi raka crijeva, predstavlja najvažniji pokretački mehanizam pojačanja ekspresije COX-2 u stanicama tumora te se time dodatno naglašava njezina uloga u karcinogenezi. PGE2 potiče karcinogenezu i modulacijom imunološkog odgovora, odnosno pojačanjem aktivnosti regulacijskih CD4⁺CD25⁺ T limfocita, koji suprimiraju specifične citotoksične T limfocite [110].

Ostali prostaglandini (PGD2, PGF2, PGI2, TXA2) imaju po jedan odgovarajući membranski receptor, a do sada njihov značajan doprinos u karcinogenezi raka crijeva nije dokazan.

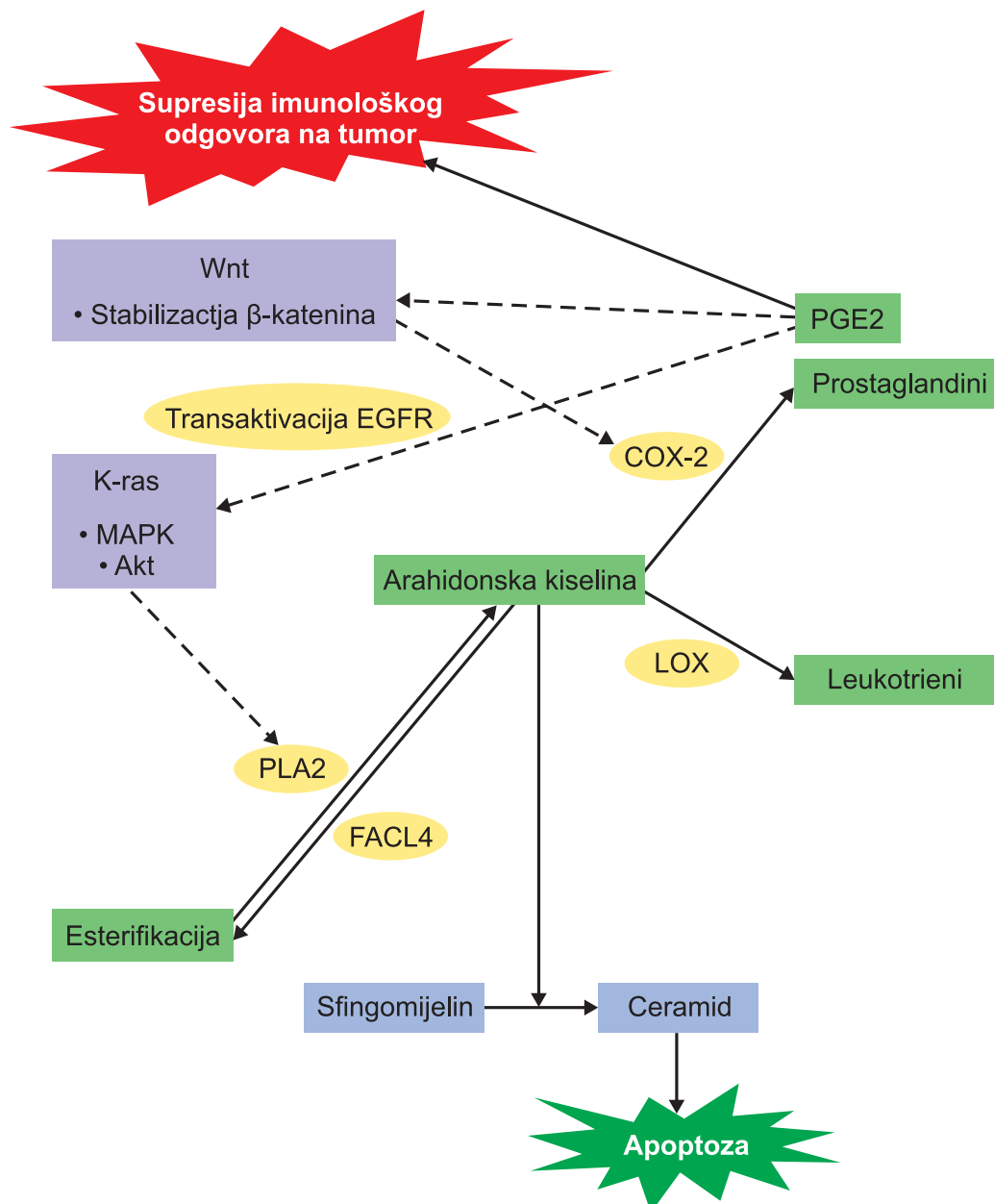
Dodatni naglasak na ulogu COX-2 u karcinogenezi raka crijeva daje njezina uloga u razgradnji arahidonske kiseline. Slobodnu arahidonsku kiselinu proizvodi enzim fosfolipaza A2 (PLA2), COX-2 je prevodi u prostaglandine, lipooksigenaza (LOX) je prevodi u leukotriene, a enzim FACL4 (engl. fatty acid CoA ligase 4) je konjugira uz koenzim A. MAPK kaskada K-ras sustava aktivira PLA2 i dovodi do pojačanja sinteze neesterificirane arahidonske kiseline u stanicama tumora, čija je razgradnja iznimno važna u procesu karcinogeneze, budući da njezino nakupljanje aktivacijom hidrolize sfingomijelina potiče proizvodnju proapoptotičkog lipida ceramida [111-113]. Kao i COX-2, i FACL4 i LOX pojačano su izražene u stanicama karcinoma crijeva, kao i u stanicama drugih malignih tumora [114-116].

Prikaz metabolizma arahidonske kiseline i njegove povezanosti s karcinogenezom prikazan je na Slici 2.

Slika 1. Ključna oštećenja unutarstaničnih signalnih puteva u karcinogenezi tumora crijeva.



Slika 2. Uloga arahidonske kiseline i njezinih metabolita u karcinogenezi.



Literatura

1. Ferro SA, Cosler LE, Wolff DA, et al. Variation in the cost of treatment for colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3625.
2. Selby J, Friedman GD, Quesenberry CP, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
3. Chan AT. Aspirin, non-steroidal antiinflammatory drugs, and colorectal neoplasia: future challenges in chemoprevention. *Cancer Causes Control* 2003;14:413-8.
4. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
5. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-90. (Erratum, *N Engl J Med* 2003;348:1939.)
6. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125:328-36.
7. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:2840-55.
8. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-8.
9. Zhang H, Sun XF. Overexpression of cyclooxygenase-2 correlates with advanced stages of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1037-41.
10. Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T, et al. Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:8465-71.
11. Bertagnoli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-4.
12. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95.
13. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674-82.
14. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265:956-9.
15. Schwenger P, Bellosta P, Vietor I, et al. Sodium salicylate induces apoptosis via p38 mitogen-activated protein kinase but inhibits tumor necrosis factor-induced c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2869-73.
16. Martinez ME, O'Brien TG, Fultz KE, et al. Pronounced reduction in adenoma recurrence associated with aspirin use and a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7859-64.
17. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131-42.
18. Petersen C, Petersen S, Milas L, et al. Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000;6(6):2513-20.
19. Nishimura G, Yanoma S, Mizuno H, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses tumor growth in nude mouse xenografted with human head and neck squamous carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(10):1152-62.
20. Yao R, Rioux N, Castonguay A, et al. Inhibition of COX-2 and induction of apoptosis: two determinants of nonsteroidal anti-inflammatory drugs' chemopreventive efficacies in mouse lung tumorigenesis. *Exp Lung Res* 2000;26(8):731-42.
21. Li M, Lotan R, Levin B, et al. Aspirin induction of apoptosis in esophageal cancer: a potential for chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(6):545-9.
22. Grossman EM, Longo WE, Panesar N, et al. The role of cyclooxygenase enzymes in the growth of human gall bladder cancer cells. *Carcinogenesis* 2000;21(7):1403-9.
23. Yip-Schneider MT, Sweeney CJ, Jung SH, et al. Cell cycle effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and enhanced growth inhibition in combination with gemcitabine in pancreatic carcinoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(3):976-85.
24. Richter M, Weiss M, Weinberger I, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in colorectal tumor cells by cyclooxygenase inhibitors. *Carcinogenesis* 2001;22(1):17-25.
25. Nagy JA, Vasile E, Feng D, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* 2002;196(11):1497-506.
26. Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6(3):217-22.
27. Fodde R, Smiths R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:55-67.
28. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
29. Hisamuddin IM, Yang VW. Molecular genetics of colorectal cancer: an overview. *Cur Colorectal Cancer Rep* 2006;2:53-9.
30. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
31. Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 2001;61:3230-9.
32. Kondo Y, Issa J-PJ. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23:29-39.
33. Shen L, Issa J-PJ. Epigenetics in colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:68-73.
34. Clevers H. Wnt breakers in colon cancer. *Cancer Cell* 2004;5:5-6.
35. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci* 2003;116:1175-86.
36. Ilyas M. Wnt signaling and the mechanistic basis of tumour development. *J Pathol* 2005;205:130-44.
37. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, et al. The cyclin D1 gene is a target of the β -catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5522-7.
38. Wong NACS, Pignatelli M. β -catenin-A linchpin in colorectal carcinogenesis? *Am J Pathol* 2002;160:389-401.
39. Howe LR, Subbaramaiah K, Chung WJ, et al. Transcriptional activation of cyclooxygenase-2 in Wnt-1-transformed mouse mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1999;59:1572-7.
40. Levy L, Neuveut C, Renard CA, et al. Transcriptional activation of interleukin-8 by β -catenin-Tcf4. *J Biol Chem* 2002;277:42386-93.

41. Rockman SP, Currie SA, Ciavarella M, et al. Id2 is a target of the β -catenin/T cell factor pathway in colon carcinoma. *J Biol Chem* 2001;276:45113-9.
42. Mann B, Gelos M, Siedow A, et al. Target genes of β -catenin/T cellfactor/lymphoid-enhancer-factor signalling in human colorectal carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1603-8.
43. Willert J, Epping M, Pollack JR, et al. A transcriptional response to Wnt protein in human embryonic carcinoma cells. *BMC Dev Biol* 2002;2:8.
44. Dihlmann S, Kloor M, Fallsehr C, et al. Regulation of AKT1 expression by β -catenin/Tcf/Lef signaling in colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2005;26:1503-12.
45. He T-C, Chan TA, Vogelstein B, et al. PPAR γ is an APC-regulated target of Non-steroidal antiinflammatory drugs. *Cell* 1999;99:335-45.
46. Conacci-Sorrell ME, Ben-Yedidia T, Shtutman M, et al. Nr-CAM is a target gene of the β -catenin/LEF-1 pathway in melanoma and colon cancer and its expression enhances motility and confers tumorigenesis. *Genes Dev* 2002;16:2058-72.
47. Gavert N, Conacci-Sorrell M, Gast D, et al. L1, a novel target of β -catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers. *J Cell Biol* 2005;168:633-42.
48. Lustig B, Jerchow B, Sachs M, et al. Negative feedback loop of wnt signaling through upregulation of conductin/axin2 in colorectal and liver tumors. *Mol Cell Biol* 2002;22:1184-93.
49. Boon EMJ, van der Neut R, van de Wetering M, et al. Wnt signaling regulates expression of the receptor tyrosine kinase Met in colorectal cancer. *Cancer Res* 2002;62:5126-8.
50. Battle E, Henderson JT, Beghtel H, et al. β -catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/Ephrin B. *Cell* 2002;111:251-63.
51. Shtutman M, Zhurinsky J, Oren M, et al. PML is a target gene of β -catenin and plakoglobin, and coactivates β -catenin-mediated transcription. *Cancer Res* 2002;62:5947-54.
52. Steigerwald K, Behbehani GK, Combs KA, et al. The APC tumor suppressor promotes transcription-independent apoptosis in vitro. *Mol Cancer Res* 2005;3:78-89.
53. Roura S, Miravet S, Piedra J, et al. Regulation of E-cadherin/catenin association by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1999;274:36734-40.
54. Deng J, Miller SA, Wang H-Y, et al. β -catenin interacts with and inhibits NF- κ B in human colon and breast cancer. *Cancer Cell* 2002;2:323-34.
55. Kerkhoff E, Rapp UR. Cell cycle targets of Ras/Raf signalling. *Oncogene* 1998;17:1457-62.
56. Fujita T, Washio K, Takabatake D, et al. Proteasome inhibitors can alter the signaling pathways and attenuate the P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Int J Cancer* 2005;117:670-82.
57. Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998;282:1318-21.
58. Aoki M, Jiang H, Vogt PK. Proteasomal degradation of the FoxO1 transcriptional regulator in cells transformed by the P3k and Akt oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13613-7.
59. Thomas GV. mTOR and cancer: reason for dancing at the crossroads? *Cur Opin Genet Dev* 2006;16:78-84.
60. Cullen PJ, Lockyer PJ. Integration of calcium and Ras signalling. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2002;3:339-48.
61. Wakefield LM, Roberts AB. TGF- β signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Cur Opin Genet Dev* 2002;12: 22-9.
62. Iglesias M, Frontelo P, Gamallo C, et al. Blockade of Smad4 in transformed keratinocytes containing a Ras oncogene leads to hyperactivation of the Ras-dependent Erk signalling pathway associated with progression to undifferentiated carcinomas. *Oncogene* 2000;19:4134-45.
63. Furuhashi M, Yagi K, Yamamoto H, et al. Axin facilitates Smad3 activation in the transforming growth factor β signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2001;21:5132-41.
64. Labbé E, Letamendia A, Attiasano L. Association of Smads with lymphoid enhancer binding factor 1/T cell-specific factor mediates cooperative signalling by the transforming growth factor-beta and wnt pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8358-63.
65. Miyaki M, Iijima T, Konishi M, et al. Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 1999;18: 3098-103.
66. Parsons R, Myeroff LL, Liu B, et al. Microsatellite instability and mutations of the transforming growth factor beta type II receptor gene in colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:5548-50.
67. Takaku K, Oshima M, Miyoshi H, et al. Intestinal tumorigenesis in compound mutant mice of both DPC4 (Smad4) and Apc genes. *Cell* 1998;92:645-56.
68. Yu J, Zhang L. The transcriptional targets of p53 in apoptosis control. *Biochem Biophys Res Com* 2005;331:851-8.
69. Yu J, Zhang L, Hwang PM, et al. Identification and classification of p53-regulated genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14517-22.
70. Roperch J-P, Lethrone F, Prieur S, et al. SIAH-1 promotes apoptosis and tumor suppression through a network involving the regulation of protein folding, unfolding, and trafficking: identification of common effectors with p53 and p21Waf1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8070-3.
71. Amson RB, Nemani M, Roperch JP, et al. Isolation of 10 differentially expressed cDNAs in p53-induced apoptosis: activation of the vertebrate homologue of the drosophila seven in absentia gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3953-7.
72. Kohn KW, Pommier Y. Molecular interaction map of the p53 and mdm2 logic elements, which control the off-on switch of p53 in response to DNA damage. *Biochem Biophys Res Com* 2005;331:816-27.
73. Liu J, Stevens J, Rote CA, et al. Siah-1 mediates a novel β -catenin degradation pathway linking p53 to the adenomatous polyposis coli protein. *Mol Cell* 2001;7:927-36.
74. Nakayama K, Ronai Z. Siah new players in the cellular response to hypoxia. *Cell Cycle* 2004;3:1345-7.
75. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9(Suppl 5):10-7.
76. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960-8.
77. Hoeller D, Hecker C-M, Dikic I. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2006;6:776-88.
78. Amerik AY, Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2004;1695:189-207.
79. Mani A, Gelmann EP. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4776-89.
80. Almond JB, Cohen GM. The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2002;16:433-43.
81. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, et al. Associations among β -TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β -catenin, and NF- κ B in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1161-70.
82. Ni T, Li W, Zou F. The ubiquitin ligase ability of IAPs regulates apoptosis. *IUBMB Life* 2005;57:779-85.

83. Zhu Z, Ramos J, Kampa K, et al. Control of ASPP2/53BP2L protein levels by proteasomal degradation modulates p53 apoptotic function. *J Biol Chem* 2005;280:34473-80.
84. Friedman J, Xue D. To live or die by the sword: the regulation of apoptosis by the proteasome. *Dev Cell* 2004;7:460-1.
85. Jackson PK. Linking tumor suppression, DNA damage and the anaphase-promoting complex. *Trends Cell Biol* 2004;14:331-4.
86. Araki Y, Okamura S, Perwez Hussain S, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by the Wnt and Ras pathways. *Cancer Res* 2003;63:728-34.
87. Chun K-S, Surh Y-J. Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1089-100.
88. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:2840-55.
89. Castellone MD, Teramoto H, Gutkind JS. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: the beta-catenin connection. *Cancer Res* 2006;66:11085-8.
90. Syeda F, Grosjean J, Houliston RA, et al. Cyclooxygenase-2 induction and prostacyclin release by protease-activated receptors in endothelial cells requires co-operation between mitogen-activated protein kinase and NF- κ B pathways. *J Biol Chem* 2006;281:11792-804.
91. Matsuura H, Sakaue M, Subbaramaiah K, et al. Regulation of Cyclooxygenase-2 by interferon γ and transforming growth factor α in normal human epidermal keratinocytes and squamous carcinoma cells. *J Biol Chem* 1999;274:29138-48.
92. Yan Z, Subbaramaiah K, Camilli T, et al. Benzo[a]pyrene induces the transcription of cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2000;275:4949-55.
93. Duque J, Díaz-Muñoz MD, Fresno M, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 β in colon carcinoma cells. *Cell Signal* 2006;18:1262-9.
94. Yamaguchi K, Lantowski A, Dannenberg AJ, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress the induction of c-Jun and its target genes including Cox-2. *J Biol Chem* 2005;280:32569-77.
95. Howe LR, Crawford HC, Subbaramaiah K, et al. PEA3 is up-regulated in response to Wnt1 and activates the expression of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 2001;276:20108-15.
96. Meade EA, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Peroxisome Proliferators enhance Cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:8328-34.
97. Dixon DA, Balch GC, Kedersha N, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by the translational silencer TIA-1. *J Exp Med* 2003;198:475-81.
98. Dixon DA, Kaplan CD, McIntyre TM, et al. Post-transcriptional control of cyclooxygenase-2 gene expression. *J Biol Chem*. 2000;275:11750-7.
99. Duque J, Fresno M, Iñiguez MA. Expression and function of the Nuclear Factor of Activated T cells in colon carcinoma cells. *J Biol Chem* 2005;280:8686-93.
100. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60.
101. Warner TD, Mitchell JA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibiting prostanoid efflux: as easy as ABC? *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9108-10.
102. Cutler NS, Graves-Deal R, LaFleur BJ, et al. Stromal production of prostacyclin confers an antiapoptotic effect to colonic epithelial cells. *Cancer Res* 2003;63:1748-51.
103. Ko SC, Chapple KS, Hawcroft G, et al. Paracrine cyclooxygenase-2-mediated signalling by macrophages promotes tumorigenic progression of intestinal epithelial cells. *Oncogene* 2002;21:7175-86.
104. Narumiya S, Fitzgerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001;108:25-30.
105. Sheng H, Shao J, Washington MK, et al. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* 2001;276:18075-81.
106. Buchanan FG, Wang D, Bargiacchi F, et al. Prostaglandin E2 regulates cell migration via the intracellular activation of the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2003;278:35451-7.
107. Pai R, Soreghan B, Szabo I, et al. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002;8:289-93.
108. Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, et al. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs- α -beta-catenin signalling axis. *Science* 2005;310:1504-10.
109. Clevers H. Colon cancer- Understanding how NSAIDs work. *N Engl J Med* 2006;354:761-3.
110. Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer. *Blood* 2006;108:804-11.
111. Hirabayashi T, Murayama T, Shimizu T. Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase A2. *Biol Pharm Bull* 2004;27:1168-73.
112. Taketo MM, Sonoshita M. Phospholipase A2 and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585:72-6.
113. Jayadev S, Hayter HL, Andrieu N, et al. Phospholipase A2 is necessary for Tumor Necrosis Factor α -induced ceramide generation in L929 cells. *J Biol Chem* 1997;272:17196-203.
114. Cao Y, Dave KB, Doan TP, et al. Fatty acid CoA ligase 4 is up-regulated in colon adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001;61:8429-34.
115. Sung YK, Hwang SY, Park MK, et al. Fatty acid-CoA ligase 4 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2003;94:421-4.
116. Ikawa H, Kamitani H, Calvo BF, et al. Expression of 15-lipoxygenase-1 in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 1999;59:360-6.

NAŠA ISKUSTVA U PRIMJENI TACHOSILA® U HEPATOBILIJARNOJ KIRURGIJI

Tachosil® in hepatobiliary surgery - our experience

Skraćeni naslov: TachoSil® - naša iskustva

Mate Škegro¹, Ognjan Deban¹, Goran Pavlek¹

Sažetak

TachoSil® je proizvod koji se koristi u kirurškim granama medicine kao suportivna terapija. Naime, pripravak služi za poboljšanje hemostaze i pomaže boljem tkivnom prijanjanju tijekom operacijskog liječenja gdje se uobičajenim kirurškim tehnikama ne postiže zadovoljavajući rezultat. Promatrali smo vrijeme intraoperativne hemostaze te usporedivši ga s već dostupnim rezultatima o vremenu kod drugih načina hemostaze nedvojbeno dokazali prednosti Tachosila®. Na uzorku od deset bolesnika uz intraoperativnu uporabu Tachosila® srednje vrijeme hemostaze bilo je 4,2 min. (3,2 min.-7 min.). Pojava žučnog sadržaja na abdominalni dren uočena je kod samo jednog bolesnika nakon primjene Tachosila®.

Cost/benefit omjer je u slučaju ove metode nedvojbeno na strani njene upotrebe u hepatobilijarnoj kirurgiji. Naši rezultati dobro koreliraju s onima naših kolega u svijetu.

Ključne riječi

TachoSil®, hemostaza, vrijeme krvarenja, resekcija jetre

Abstract

TachoSil® is a product used in surgical branches of medicine as a supportive therapy. Specifically, this product is used for local support of haemostasis and tissue sealing during surgical treatment where satisfactory results have not been achieved by conventional techniques. We observed the duration of intraoperative hemostasis, compared it with already available results showing the duration of haemostasis in other cases and clearly demonstrated the benefits of TachoSil®. In a sample of ten patients with intraoperative use of TachoSil®, the mean value of haemostasis was 4.2

min (3.2 min-7 min). A leakage of bile into the abdominal drain was observed in only one patient after the administration of TachoSil®. In hepatobiliary surgery, cost/benefit ratio is undoubtedly in favour of TachoSil®. Our results correlate well with those of our colleagues from around the world.

Keywords

TachoSil®, haemostasis, bleeding time, liver resection

Uvod

TachoSil® je jedinstveni proizvod koji se koristi u kirurškim granama medicine kao suportivna terapija. Pripravak služi za poboljšanje hemostaze i pomaže boljem tkivnom prijanjanju tijekom operacijskog liječenja gdje se uobičajenim kirurškim tehnikama ne postiže zadovoljavajući rezultat.

TachoSil® je kvalificiran kao lokalni hemostatik. Dolazi u obliku bjeličastog spužvastog preparata sačinjenog od kolagena s ljudskim koagulacijskim faktorima I i IIa (fibrinogen i trombin) te konjske tetive. Ljudski koagulacijski faktori nanášeni su u tankom sloju na aktivnu stranu Tachosila®, a karakterističnu žutu boju daje mu riboflavin (Slika 1).

Bjeličasti spužvasti dio sačinjen je od konjske tetive, odnosno kolagena tipa I, i ima heksagonalnu strukturu nalik onoj kod pčelinjih saća.

Djelovanje Tachosila® kombinira mehaničku podršku i trombocitno-aktivirajuća svojstva kolagenske spužve s hemostatskim i adhezivnim djelovanjem koagulacijskih faktora.

Kao što je gore navedeno, TachoSil® je lokalni hemostatik sačinjen od kolagena s ljudskim koagulacijskim faktorima I i IIa (fibrinogen i trombin) te

¹ Klinika za kirurgiju, Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, KBC Zagreb

Korespondencija: Goran Pavlek, dr. med., KBC Zagreb, Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, goranpavlek@gmail.com

konjske tetive.

Sama aktivacija nastupa nakon kontakta TachoSila® s krvarećom ili secernirajućom tkivnom plohom (krv, žuč, limfa ili neka druga tkivna tekućina). Posljedica je razgradnja tankoga žutog sloja iz kojeg se oslobađaju koagulacijski faktori inicirajući posljednje stepenice koagulacijske kaskade [3, 4]. Fibrinogen prelazi u fibrinske monomere koji se spontano polimeriziraju. Kao rezultat svega navedenog nastaje fibrinski plašt koji učinkovito kontrolira lokalno krvarenje i pruža dobra lokalna prijanjajuća svojstva za tkiva, odnosno učinkovito zatvaranje manjih žučnih vodova kod korištenja u hepatobilijarnoj kirurgiji [5].

TachoSil® je nastavak razvoja ranijih hemostatskih pripravaka poput TachoComba® i TachoComba® H [1].

Kao svi novi farmaceutski proizvodi, TachoSil® je također prošao pretklinička i klinička testiranja. U ovom ćemo radu spomenuti dvije središnje kliničke studije. Kod obje studije TachoSil® je pokazao znatno bržu hemostazu nego kod korištenja argon koagulatora. U obje studije radilo se o bolesnicima kojima je učinjena resekcija jetre [6-9].

Cilj

Cilj ovog rada je prikazati naša iskustva u korištenju TachoSila® kod operacija resekcije jetre, s napomenom da se na našem Zavodu TachoSil® koristi i kod drugih indikacija, npr. kod kirurških zahvata na gušterači (cefalična duodenopankreatektomija, centralna resekcija pankreasa, distalna splenopankreatektomija) [10-13] (Slika 2).

Materijali i metode

Tijekom operativnih zahvata resekcije jetre na resekcijsku plohu postavljen je TachoSil® koji je prethodno navlažen, prema uputstvima. Promatrano je i mjereno vrijeme potrebno za intraoperativnu hemostazu te su u postoperativnom periodu praćeni parametri (tlak, puls, KKS). Osim toga, kvalitativno i kvantitativno je praćeno izlučivanje sadržaja na postavljeni abdominalni dren. Dan otpusta notiran je u svakoj povijesti bolesti.

Rezultati

U ovom smo radu promatrali deset bolesnika kod kojih smo učinili određeni tip resekcije jetre te smo kod svakoga od njih postavili TachoSil® na resekcijsku plohu jetre (Slika 3).

U promatranoj skupini bilo je šest osoba muškog spola te četiri osobe ženskog spola. Prosječna dob bolesnika bila je 56 godina. Jedan je bolesnik bolovao od primarnog tumora jetre, odnosno hepatocelularnog karcinoma, kod osmero bolesnika radilo se o sekundarnoj malignoj bolesti jetre. Jedna od navedenih osoba bila je živi donor jetre, kod koje je eksplantiran

drugi i treći segment jetre. Kod jedne osobe učinjena je desnostrana resekcija jetre, dok su kod ostalih bolesnika učinjene resekcije jetre u vidu segmentektomija i metastazektomija. Vrijeme hospitalizacije bilo je od 8 do 25 dana, prosječno 16,5 dana.

Aplicirali smo TachoSil® prema tvorničkim uputama. Na resekcijsku plohu jetre postavili smo žutu stranu uz uporabu vlažnih gaza nježno pritišćući. Nakon što se hemostaza ostvarila, odmaknuli smo vlažnu gazu uz još jednu provjeru hemostaze.

Promatrali smo vrijeme intraoperativne hemostaze te usporedivši ga s već dostupnim rezultatima o vremenu kod dugih načina hemostaze nedvojbeno dokazali prednosti TachoSila®. Srednje vrijeme hemostaze bilo je 4,2 min. (3,2 min.-7 min.). Za usporedbu rezultata vremena hemostaze koristili smo rezultate studije provedene na našem Zavodu. U studiji smo kao metodu hemostaze koristili elektrokauterizaciju jetre, cusu ili ultracision uz korištenje pringla te pokrivanje vlažnim gazama, odnosno standardne metode koagulacije. Srednje vrijeme hemostaze bilo je 7,5 minuta [2].

Pojava žuči na abdominalni dren uočena je kod samo jednog bolesnika nakon primjene TachoSila®. Radilo se o 49-godišnjem muškarcu kojem je učinjena prednja resekcija rektuma i biopsija sumnjive metastatske promjene u jetri. PHD nalaz je bio adenokarcinom (Dukes C) te metastatski adenokarcinom jetre. Nakon toga je provedena kemoterapija (FOLFIRI+ Avastin). Poslije provedenih 36 ciklusa kemoterapije napravljena je reevaluacija bolesti uz široku dijagnostičku obradu (u sklopu koje se učini i MSCT abdomena na kojem se pokazuju meta promjene u desnom i lijevom režnju jetre) te je indiciran operacijski zahvat. Kod operacije se u desnom režnju jetre našla 4 metastaze u području 5., 6., 7. i 8. segmenta promjera do 2,5 cm te još 4 metastaze u 2. segmentu jetre promjera do 2,8 cm i jedna metastaza u 4b segmentu jetre. Učinjena je atipična desna hepatektomija, uz ostavljanje samo dijela 8. segmenta jetre, resekcija 2. segmenta jetre te metastazektomija u području 4b segmenta uz kolecistektomiju (Slika 4). TachoSil® je postavljen u područje resekcijske plohe preostalih segmenata jetre (Slika 5). Postoperativno su uočeni klinički i laboratorijski znakovi insuficijencije ostatnog dijela jetre uz razvoj hepatorenalnog sindroma, s pojavom žučnog sadržaja na abdominalni dren. Bilijarni „leak“ na abdominalni dren prvi je postoperacijski dan iznosio >100mL/24h te se postepeno smanjivao, da bi 14. dan pao na 0 mL/24h te se nakon toga abdominalni dren uklonio.

Na konzervativnu terapiju došlo je do poboljšanja općeg stanja bolesnika i do regresije laboratorijskih nalaza. Kasniji postoperacijski tijek protekao je uredno i pacijent je otpušten na kućnu njegu u dobrom općem stanju s urednim nalazom UZV-a abdomena nakon opsežne resekcije jetre.

Kod nijednog od promatranih bolesnika nije bilo

potrebe za reoperacijama, niti su uočena postoperativna krvarenja te nije bilo potrebe za transfuzijama. Osim toga, nije bilo verificiranih hematoma ili biloma.

Rasprava

Jetra je izrazito vaskularizirani organ, a hepatalne sinusodalne strukture nemaju glatkih mišića, stoga je svaka pomoć kod ostvarivanja učinkovite hemostaze dobrodošla. TachoSil® je trenutno jedina dostupna fiksna kombinacija kolagena i faktora koagulacije pogodna za lokalnu hemostazu i potporu zarastanju reznih rana. Istraživanja dokazuju da TachoSil® ima superiorne učinke na hemostazu neovisno o demografskim i fizičkim faktorima, prijašnjoj terapiji i anatomskom smještaju resektiranog dijela [6-8, 14]. Tijekom 20 godina postojanja TachoSila® i njegovih prethodnika TachoComba® i TachoComba® H raznim studijama praćeno je preko 3000 pacijenata te su potvrđene prednosti korištenja ovog sredstva [6-8, 14-16]. Naša iskustva, iako na malom uzorku, dobro koreliraju s iskustvima naših kolega u svijetu. Tako oni javljaju o srednjem vremenu hemostaze od 3,6 min. (3-8 min.) odnosno 3,9 min. (3-20 min.). Jedna od studija uspoređivala je brzinu hemostaze u usporedbi s argonskim laserom te je dokazala smanjenje potrebnog vremena za oko 61% [6, 7]. Drugi su, usporedivši potrebe za transfuzijom na sam dan i u postoperativnom razdoblju, dokazali značajno manje potrebe za krvlju kod bolesnika kod kojih je za hemostazu korišten TachoSil® [7, 14].

Jedna od studija na životinjskom modelu pokazala je i bolje rezultate TachoSila® od fibrinskog ljepila kod tkivnoga prijanjanja. Studija je pokazala da TachoSil® ima značajno bolju mogućnost sprečavanja bilijarnog „leaka“, odnosno da isti može zadržati više vrijednosti intrabilijarnog tlaka nego fibrinsko ljepilo (131.8 mm Hg vs 77.0 mm Hg; $p=0.0405$) [5].

Proteinske komponente u TachoSilu® impliciraju teoretski rizik od prijenosa bolesti, međutim do danas nije prijavljen niti jedan slučaj kod kojeg se infekcija mogla povezati s uporabom TachoSila® ili njegovih prethodnika [1]. Cost/benefit omjer je u slučaju ove metode nedvojbeno na strani njene upotrebe u hepatobilijarnoj kirurgiji.

Sama kolagenska spužva progresivno regredira i pretvara se u pseudokapsulu sačinjenu od vezivnog tkiva [17-21].

Velika prednost uviđena je kod mobilizacije organa, jer se materijal fiziološki rastezao zajedno s pomicanjem organa.

Zaključak

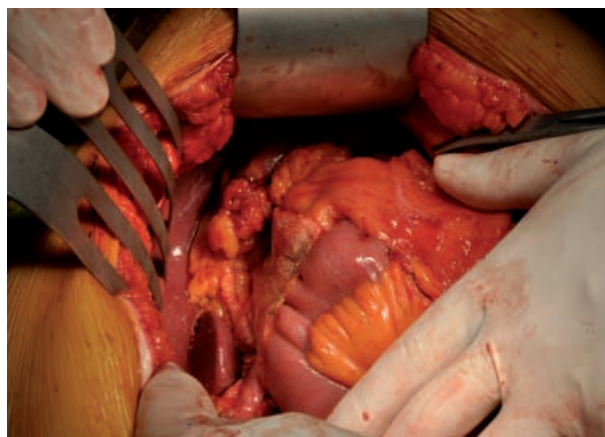
Klinički podaci o učinkovitosti i sigurnosti korištenja TachoSila® pokazuju da je njegova upotreba opravdana za hemostazu i potporu tkivima pri cijeljenju. Posebno

smo zadovoljni njegovim korištenjem u slučajevima kada standardne tehnike nisu davale zadovoljavajuće rezultate. Međutim, ovo ne treba shvatiti kao zamjenu za standardne hemostatske metode i manualnu spretnost kirurga, već kao dobrodošlu pomoć i podršku.

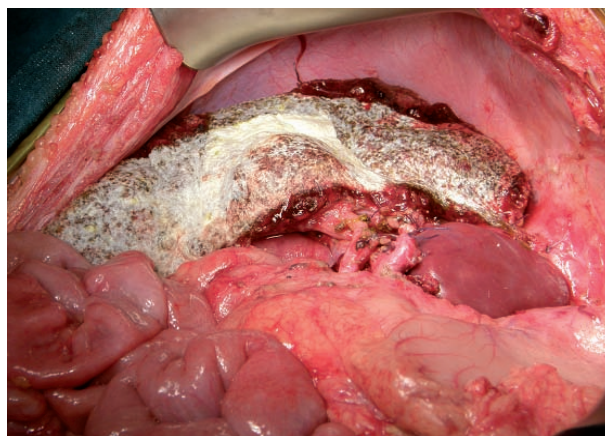
Slika 1.



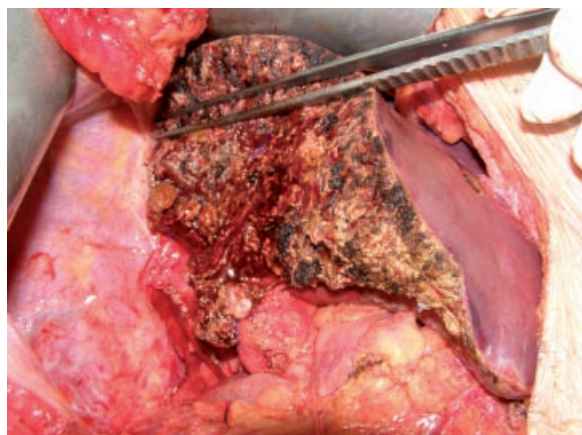
Slika 2.



Slika 3. TachoSil® postavljen na resekcijsku plohu jetre



Slika 4. Resekcijska ploha jetre kod atipične desne hepatektomije



Slika 5. TachoSil® postavljen na resekcijsku plohu jetre kod atipične desne hepatektomije



Literatura

1. TachoSil® product monograph, Denmark, September 2011.
2. Škegro M, Romić B, Gojević A, Baotić T, Deban O, Petrović I: Kirurško liječenje jetrenih metastaza; 7. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju - usmeno priopćenje.
3. Sierra DH. Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomater Appl* 1993;7:309-52.
4. Bloom AL. Physiology of blood coagulation. *Haemostasis* 1990;20:14-29.
5. Erdogan D, de Graaf W, van Gulik TM. Adhesive strength of fibrinogen-coated collagen patch or liquid fibrin sealant in an experimental liver resection model in pigs. *Eur Surg Res* 2008;41:298-302.
6. Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-014-IN. An open, randomised, prospective, multicentre, parallel-group phase III trial to compare efficacy and safety of TachoComb® S and argon beamer in patients undergoing liver resection. 2002.
7. Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-016-IN. An open, randomised, prospective, multicentre, parallel-group trial to compare efficacy and safety of TachoComb® S versus argon beam coagulator treatment in subjects undergoing liver resection (II). 2003.
8. Broelsch CE, Frühauf NR, de Hemptinne B, et al. TachoSil® as haemostatic treatment in hepatic surgery. *HPB* 2005;7:28.
9. Frilling A, Stavrou G, Mischinger HJ, et al. Effectiveness of a new carrierbound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2005;390:114-20.
10. Briceño J, Naranjo A, Ciria R, et al. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection *Arch Surg* 2010;145:482-8.
11. Toti L, Attia M, Manzia TM, et al. Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: A pilot study. *Dig Liver Dis*. 2010;42:205-9.
12. Pozzo G, Amerio G, Bona R, et al. A new method of jejunal reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1305-8.
13. Chirletti P, Caronna R, Fanello G, et al. Pancreaticojejunostomy with application of fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoSil®) in Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1396-8.
14. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil® in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011;149:48-55.
15. Lang G, Csekeo A, Stamatis G, et al. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb®) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:160-6.
16. Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-013-IN. An open, randomised, prospective, multicentre, parallel-group phase III trial to compare efficacy and safety of TachoComb® S versus standard surgical treatment in patients undergoing lung lobectomy for lung cancer and requiring treatment for air leakage after primary stapling. 2004.
17. Eloy R. Comparative hemostatic wound sealing effect and resistance of absorbable TachoComb® H and TachoComb® S – Experimental study in the pig model of acute pancreatitis. Study No. 73E801. Nycomed Research Report No. 5127. 1998.
18. Rolle U, Schneider A, Weib J, et al. Histological findings of TachoComb® applied on serosal defects in a rabbit model. 5th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis, 26 February - 4 March 2000, Munich, Germany.
19. Schelling G, Block T, Blanke E, et al. The effectiveness of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostatic agent in an experimental arterial bleeding model. *Ann Surg* 1987;205:432-5.
20. Schelling G, Block T, Gokel M, et al. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostatic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 1988;28:472-5.
21. Martis G, Miko I, Szendroi T, et al. Results with collagen fleece coated with fibrin glue (TachoComb®). A macroscopical and histological experimental study. *Acta Chir Hung* 1997;36:221-2.

STRIJELNA OZLJEDA ABDOMENA

Gunshot wound to the abdomen

Skraćeni naslov: Strijelna ozljeda abdomena

Dragan Korolija-Marinić¹, Goran Pavlek¹, Goran Augustin², Ivan Krhen³, Petar Matošević², Mate Škegro¹

Sažetak

Ozljede donje šuplje vene oduvijek su nosile visoki mortalitet. Iako se smrtnost tijekom vremena smanjila, njihovo zbrinjavanje ostaje značajan kirurški izazov. Prikazujemo slučaj 21-godišnjeg muškarca koji je zadobio ustrijelnu ranu u desnoj lumbalnoj regiji. Pokazali smo kliničku sliku pacijenta pri dolasku, tijek postupanja na Zavodu za HMP KBC-a Zagreb te način kirurškog zbrinjavanja. Usporedili smo naše rezultate s onima iz trenutno dostupne literature zbog identifikacije prediktivnih faktora koji bi mogli utjecati na povoljniji ishod. Cilj nam je bio pokazati kako promptna reakcija, brza kirurška intervencija i iskusan kirurški tim mogu dovesti do povoljnog ishoda, također prikazanog u ovom radu.

Ključne riječi

vena cava, ozljeda vaskularnog sustava, strijelne ozljede, višestruka trauma

Abstract

Injuries to the inferior vena cava have always carried a high mortality rate. Although the mortality rate has decreased over time, their care remains a significant surgical challenge. We present a case of a 21-year-old man who suffered a gunshot wound in the right lumbar region. We showed the clinical picture of the patient upon arrival, the course of treatment at the Department of Emergency Medicine at UHC Zagreb and the method of surgical care. We compared our results with those of the currently available literature for the identification of predictive factors that could affect the favorable outcome. Our goal was to show how a quick reaction, a rapid surgical intervention and an experienced surgical team can lead to a favorable outcome, which is also shown.

Keywords

vena cava, vascular system injury, gunshot wounds, multiple trauma

Uvod

Smrtnost u slučaju ozljede donje šuplje vene oduvijek je bila visoka. Od 100% smrtnosti, kolika je bila 1950-ih, taj broj je smanjen na oko 40% 1970-ih [1-4]. Od tada stopa mortaliteta blago raste u rasponu 30-65% [5]. Ovo povećanje odgovara istraživanjima koja pokazuju da zbog boljeg primarnog zbrinjavanja veći broj ozljeđenih uspijeva doći do kirurškog tima [6-10]. Pacijenti koji se prezentiraju u hemorasičkom šoku 3. i 4. stupnja ne odgovaraju na primarne pokušaje resuscitacije, aktivno krvare tijekom laparatomije ili imaju retrohepatičnu ozljedu donje šuplje vene što utječe na znatno višu stopu mortaliteta. Smrt je najčešće uzrokovana iskrvarenjem [11, 12]. Poznavanje anatomije i načina pristupa za 5 različitih dijelova intraabdominalnog tijeka donje šuplje vene od iznimne je važnosti za kirurge. Ozljede donje šuplje vene mogu se podijeliti na one nastale djelovanjem penetrantne sile i one nastale djelovanjem tupe sile. Pad vrijednosti krvnog tlaka i pulsa najvažniji su prehospitalni faktori koji upućuju na nepovoljan ishod [1]. Prediktivni faktori preživljenja prilikom dolaska u bolnicu su vrijednosti pulsa, krvnoga tlaka, pH vrijednosti te volumen dobivenih kristaloida i koncentrata eritrocita.

Prikaz slučaja

Na Zavod za hitnu medicinu KBC-a Zagreb u 2 sata i 21 minutu primljen je 21-godišnji muškarac sa strijelnom ozljedom u predjelu desne lumbalne regije. Brzim orijentacijskim pregledom evidentira se ulazna rana s desne strane, 1 cm ispod rebrenog luka u stražnjoj

¹ Klinika za kirurgiju, Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju organa, KBC Zagreb

² Klinika za kirurgiju, Zavod za gastrointestinalnu kirurgiju, KBC Zagreb

³ Klinika za urologiju, KBC Zagreb

Korespondencija: Dr. sc. Dragan Korolija-Marinić, dr. med, KBC Zagreb, Klinika za kirurgiju, Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju organa, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, tel.: +385 1 2388 201, e-mail: dkdkorolija@gmail.com

aksilarnoj liniji, a bez vidljive izlazne rane te bez drugih vidljivih ozljeda. Prilikom prijema pacijent je bio pri svijesti, ali dezorijentiran u prostoru i vremenu, s krvnim tlakom RR 115/30 mmHg i pulsom 112/min. Pulsevi radijalnih i femoralnih arterija bili su palpabilni. Šum disanja bio je obostrano normalan, a abdomen bezbolan na palpaciju. Prilikom dolaska laboratorijski nalazi bili su sljedeći: hemoglobin 146 g/L, leukociti 6.24×10^9 /L, eritrociti 4.85×10^{12} /L, trombociti 195×10^9 /L, glukoza 8.8mmol/L, kreatinin 153 μ mol/L, ureja 5.4mmol/L, natrij 143mmol/L, kalij 3.2mmol/L, kreatinin kinaza 380 U/L, CRP 6.5mg/L, etanol 2.24 g/L.

U sali za reanimaciju Zavoda za hitnu medicinu KBC-a Zagreb pacijent je reanimiran, intubiran i sediran, postavljena su dva i.v. pristupa u obje kubitalne vene te je započeta nadoknada tekućine. Napravljen je i nativni MSCT toraksa i abdomena koji je pokazao veliki retroperitonealni hematoma, nejasnu diferencijaciju prema desnom bubregu, pneumoperitoneum te metak koji se nalazio iznad donjeg dijela lijevog ravnog mišića (m. rectus abdominis) trbušne stijenke. Kod snimanja nativnog MSCT-a bez kontrasta, operater je bio prisutan te je nakon viđenih nativnih snimki odlučio da se pacijent odmah uputi u operacijsku salu, bez snimanja MSCT-a uz kontrast. Unutar 58 minuta od prijema započet je operacijski zahvat. Učinjena je totalna medijana laparotomija. Nađena je perforacija vijuge jejunuma oko 50 cm od Treitzovog ligamenta, retroperitonealni hematoma duž korijena mezenterija, obostrano, više desno, ulazna rana metka u intraabdominalni prostor - na korijenu mezenterija uz početni dio gornje mezenterične arterije koja nije bila povrijeđena. Prostrijel duodenuma evidentiran je u D2 i D3 segmentu s otvorom promjera oko 1 cm. Na donjoj šupljij veni infrarenalno nađena je lezija, odnosno laceracija na prednjoj stijenci promjera oko 1,5 cm. Konzultiran je i urolog koji je eksplorirao desni bubrež i ureter te nije našao vidljivih ozljeda. Izlazna rana metka s otvorom na peritoneumu nađena je u donjem lijevom prednjem kvadrantu trbušne stijenke bez izlazne rane na koži. Tijekom operacije nije se uspjelo ukloniti zrno koje se prema preoperativnom MSCT-u nalazilo se ispred donjeg dijela lijevog m. rectus abdominis, no intraoperacijski nedostupno palpaciji. Učinjena je eksploracija desnoga retroperitonealnog prostora mobilizacijom desnog kolona i duodenuma po Kocheru. Otvor na donjoj šupljij veni prešiven je pojedinačnim prolenskim šavovima. Hematom je evakuiran. Oba otvora na D2 i D3 dijelu duodenuma prešivena su u dva sloja pojedinačno šavovima od Vicryla te je učinjena kolecistektomija. Postavljen je odteretni T-dren u glavni žučni vod (primarna biligrafija intraoperativno nije učinjena), a ozljeda jejunuma je također prešivena u dva sloja pojedinačnim šavovima od Vicryla. Tijekom operacije konzultirani su urolog, vaskularni kirurg, konzilijarni kardiokirurg te šef kirurške službe, kao najiskusniji opći kirurg u službi.

Konzultirani su vaskularni kirurzi čiji je nalaz bio da je dostatan lumen donje šuplje vene na mjestu šava, iznosio 60-70% od normalnog promjera lumena. Nakon operacije pacijent je premješten u Jedinicu intenzivnog liječenja, hemodinamski stabilan. Drugi postoperacijski dan bolesnik je premješten na Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb. Kontrolni MSCT s kontrastom i sekundarna biligrafija 11. postoperacijski dan pokazali su uredan nalaz. Pacijent je 17. postoperativni dan otpušten na kućnu njegu u dobrom općem stanju, bez postoperacijskih komplikacija (DIK, DVT, pneumonija, ileus, GI krvarenja, fistula, infekcija rane s posljedičnom dehiscencom, intraabdominalni apscesi hematomima) [1].

Rasprava

Dijagnoza i zbrinjavanje penetrantnih ozljeda velikih krvnih žila i dalje je veliki kirurški izazov. Bolesnici se prezentiraju u svim stupnjevima poremećaja svijesti, od potpuno prisebnih do moribundnih. Vrijeme dolaska do operacijske sale od trenutka ozljede jedini je faktor na koji se može i mora utjecati. Dobra organizacija hitne službe, uz iskusan kirurški tim, omogućava spašavanje ozljeđenika koji stignu u bolnicu hemodinamski stabilni.

Mortalitet prilikom ozljede donje šuplje vene do 1955. godine iznosio je 100% [1-4]. U drugoj polovici prošloga stoljeća tek 34-42 % ozljeđenih preživjelo je transport do bolnice [1]. Danas taj postotak iznosi do 65% [1].

Važan faktor za preživljenje ovih ozljeđenika je i veličina laceracije, pa tako laceracije ispod 5 cm nose 33% mortaliteta, dok laceracije iznad 5 cm imaju mortalitet od 67 % [1].

U literaturi se opisuje da ozljede donje šuplje vene lokalizirane infrarenalno imaju mortalitet od 23%, dok udružene ozljede dvanaesnika i tankog crijeva povećavaju mortalitet na 25% odnosno 55%. Od komplikacija koje se mogu očekivati treba navesti gastrointestinalne (paralitička ili mehanička opstrukcija tankog crijeva), GI krvarenje (ulkus želuca, enterokutana fistula), kardiovaskularne (koagulopatija, DIK, srčani arrest, DVT), komplikacije rane (infekcija, dehiscenca, hematoma) te plućne komplikacije (pneumonija, pneumotoraks, likvidotoraks) [1].

Zaključak

Unatoč težini i kompleksnosti ozljede, adekvatnim zbrinjavanjem te uz iskusan kirurški tim, stvoreni su preduvjeti za spašavanje ozljeđenog. Dobra organizacija i brzo hemodinamsko stabiliziranje bolesnika omogućili su da se vrijeme između ranjavanja i početka operacije svede na minimum. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se dogovorile smjernice i eventualni sustav bodovanja težine ozljede, tj. stanja bolesnika kod prijema u bolnicu. Taj sustav bodovanja (engl. score) trebao bi uključivati osnovne laboratorijske

parametre, nalaze slikovnih pretraga i kliničko stanje ozljeđenoga, a sve u svrhu poboljšanja u zbrinjavanju ovih ozljeđenika.

Literatura

1. Hansen et al., *Abdominal vena caval injuries; Surgery*. 2000 Oct;128(4):572-8.
2. Ombrellaro MP, Freeman MB, Stevens SL, Diamond DL, Goldman MH. Predictors of survival after inferior vena cava injuries. *Am Surg* 1997;63:178-83.
3. Wiencek RG, Wilson RF. Inferior vena cava injuries: the challenge continues. *Am Surg* 1988;54:423-8.
4. Sirinek KR, Gaskill HV, Root HD, Levine BA. Truncal vascular injury: factors influencing survival. *J Trauma* 1983;23:372-7.
5. Rosengart MR, Smith DR, Melton SM, May AK, Rue LW III. Prognostic factors in patients with inferior vena cava injuries. *Am Surg* 1999;56:849-56.
6. Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Edelman M. Injuries of the inferior vena cava. *Am J Surg* 1988;156:548-52.
7. Klein SR, Baumgartner FJ, Bongard FS. Contemporary management strategy for major inferior vena caval injuries. *J Trauma* 1994;37:35-42.
8. Jackson MR, Olson DW, Beckett WC, Olsen SB, Robertson FM. Abdominal vascular trauma. *Am Surg* 1992;58:622-6.
9. Coimbra R, Prado PA, Araujo LH, Candelaria PAP, Caffaro RA, Rasslan S. Factors related to mortality in inferior vena cava injuries: a 5 year experience. *Int Surg* 1994;79:138-41.
10. Coimbra R, Prado PA, Araujo LH, Candelaria PAP, Caffaro RA, Rasslan S. Factors related to mortality in inferior vena cava injuries: a 5 year experience. *Int Surg* 1994;79:138-41.
11. Asensio JA, Lejarraga M. Abdominal vascular injuries. In: Demetriades D, Asensio JA, eds. *Trauma Management*. Georgetown, Tex: Landes Biosciences; 2000:356-362.
12. Feliciano DV. Abdominal vessels. In: Ivatury R, Cayten CG, eds. *The Textbook of Penetrating Trauma*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996:702-716.

KIRURŠKO LIJEČENJE PRIJELOMA POTKOLJENICE

Surgical treatment of tibial fractures

Skraćeni naslov: Kirurško liječenje prijeloma potkoljenice

Ivan Koprivčić¹, Ivan Lovrić¹, Goran Kondža¹, Vedran Farkaš¹, Marko Babić¹

Sažetak

Podaci prikazani u radu dobiveni su retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije Odjela za traumatologiju Klinike za kirurgiju KBC-a Osijek, u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2010. Rad obuhvaća 130 pacijenata (72 muška i 58 ženskih) u dobi od 4 do 83 godine. Rezultati istraživanja ukazuju da su prijelomi potkoljenice zastupljeni sa 130 od 658 prijeloma dugih kostiju (20%). Najčešći tip prijeloma je prijelom donje trećine potkoljenice (43,08%). Najčešća metoda liječenja je operacijska sa 125 zahvata u odnosu na 5 pacijenata liječenih konzervativno. Prema metodi osteosinteze najčešće su upotrebljavani vijci i pločice.

Ključne riječi

fraktura potkoljenice, tibija, osteosinteza, kirurško liječenje

Abstract

Data used in this research are derived from retrospective analysis of medical documentation of the Department of Traumatology, University Hospital Centre Osijek, in the period from January 1st to December 31st 2010. Research includes 130 patients (72 male, 58 female) aged from 4 to 83. Results show that tibial fractures represent 20% of all long bone fractures. The most common fracture is the fracture of lower 1/3 of tibia (43,08%). Most fractures (125) were treated surgically, only few patients (5) were able to avoid operation. Plates and screws are the most commonly used method of osteosynthesis.

Keywords

tibial fracture, tibia, osteosynthesis, surgical treatment

Uvod

Prijelomi potkoljenice uz prijelome radijusa na tipičnom mjestu najčešće su frakture [1-3]. Javljaju se u svakoj životnoj dobi, iako su češće kod mlađih osoba. Dije se na prijelome gornje, srednje i donje trećine potkoljenice

[2]. Najčešći su prijelomi donje trećine. Nastaju dijelom direktno ili indirektno kao torzijski prijelomi. Direktni prijelomi obično su poprečni, lagano kosi ili kominutivni, dok su indirektni torzijski-rotacijski. Zbog neposrednog kontakta tibije s kožom velik broj prijeloma postaje kompliciran. Kod muškaraca su prijelomi tibije češći u mlađoj životnoj dobi, dok su kod žena češći u starijoj životnoj dobi. U najvećem broju slučajeva metoda liječenja prijeloma je operacijsko liječenje pločicama i vijcima kao najzastupljenijim osteosintetskim materijalom [2, 3].

Rezultati

U razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2010. zabilježeno je ukupno 658 prijeloma dugih kosti od kojih je 360 prijeloma natkoljenice (55%), 130 prijeloma potkoljenice (20%), 89 prijeloma nadlaktice (13%) i 79 prijeloma podlaktice (12%) [4] (Grafikon 1).

S obzirom na spol, veći je broj prijeloma kod muškaraca (72, tj. 55,38%) nego kod žena (58, tj. 44,62%). Najveći broj prijeloma potkoljenice javlja se u dobi od 41. do 61. godine života i to u nešto većem omjeru kod muškaraca.

S obzirom na tip prijeloma, 56 pacijenata (43,08%) zadobilo je prijelom donje trećine potkoljenice. Slijedi prijelom srednje trećine koji je zadobilo 47 pacijenata (36,15%). Prijeloma gornje trećine bilo je najmanje, kod 27 pacijenata (20,77%) [4] (Grafikon 2).

Najzastupljenija metoda liječenja je operativna, 125 pacijenata, dok je konzervativno liječeno 5 pacijenata. Od operativno liječenih pacijenata, 113 fraktura zbrinuto je vijcima i pločama, 9 intramedularnom osteosintezom i 3 vanjskim fiksatorom [4].

Od 130 pacijenata, 117 prijeloma zbrinuto je bez komplikacija (90%). Zabilježena su 2 loše srasla prijeloma (1,5%), infekcija je primijećena kod 4 pacijenta (3,07%), pseudoartroza se pojavila kod 3 pacijenta (2,3%), a insuficijencija osteosinteze bila je prisutna kod 4 pacijenta (3,07%) [4] (Grafikon 3).

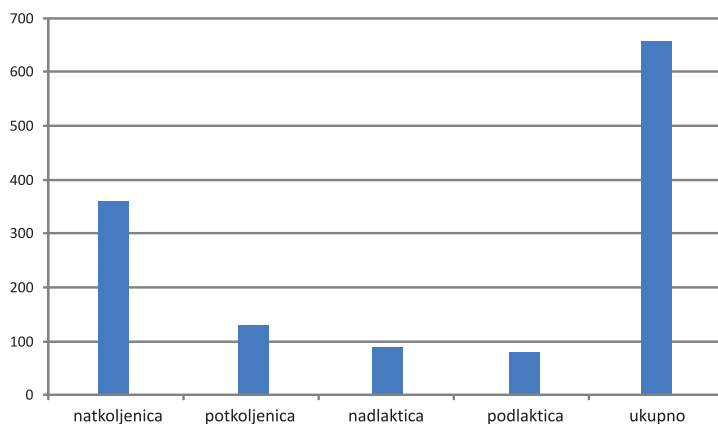
¹ Klinika za kirurgiju, KBC Osijek

Korespondencija: Ivan Koprivčić, dr. med., KBC Osijek, Klinika za kirurgiju, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, Hrvatska, e-mail: ivankoprivic@yahoo.com

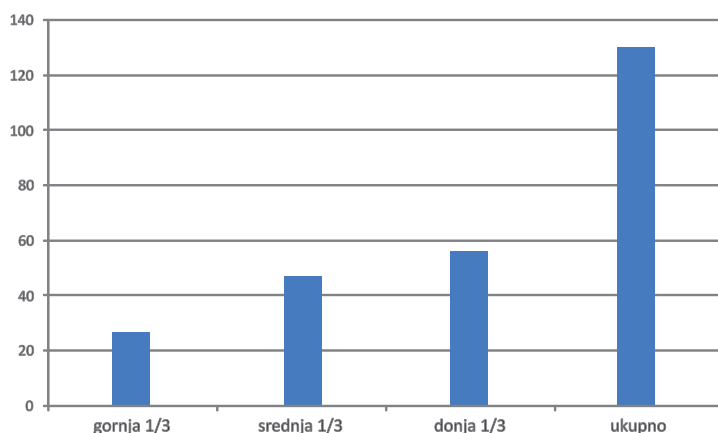
Zaključak

Prijelomi potkoljenice po učestalosti su na drugom mjestu od svih prijeloma dugih kostiju. Najčešće su liječeni operativnom tehnikom (repozicijom i osteosintezom) koja pokazuje znatne prednosti pred

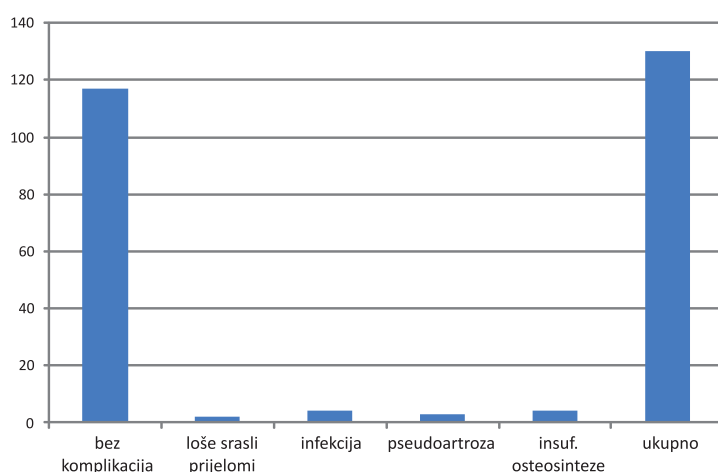
konzervativnim liječenjem sadrenom imobilizacijom. Od prednosti se može izdvojiti manja količina komplikacija, kraći period oporavka te kraće vrijeme povratka normalnom životu i radnoj sposobnosti.



Grafikon 1



Grafikon 2



Grafikon 3

Literatura

1. Hančević J, Alfrević J. Traumatologija. U: Prpić I. Kirurgija za medicinare, Školska knjiga, Zagreb, 2005., str. 612-615.
2. Hančević J, Turčić J, Antoljak T. Kosti i zglobovi. U: Bradić I. Kirurgija, Medicinska naklada, Zagreb, 1995., str. 697-702.

3. Arhiva Odjela za traumatologiju, Klinika za kirurgiju, KBC Osijek.
4. Smiljanić B: Prijelomi potkoljenice. U: Traumatologija, Zagreb, 2003., str. 191-212.

PRIJELOMI DISTALNOG OKRAJKA NADLAKTIČNE KOSTI KOD DJECE

Fractures of distal humerus in children

Skraćeni naslov: Suprakondilarni prijelomi humerusa kod djece

Vedran Farkaš¹, Ivan Lovrić¹, Goran Kondža¹, Ivan Koprivčić¹, Marko Rimac¹

Sažetak

Rezultati istraživanja dobiveni na temelju podataka iz medicinske dokumentacije Odjela dječje kirurgije KBC-a Osijek uglavnom se ne razlikuju od podataka iz literature.

Od ukupno 43 pacijenta sa suprakondilarnim prijelomom humerusa, starosti do 15 godina, 24 pacijenta bila su muškog spola, a 19 pacijenata bilo je ženskog spola. Prijelomi su najčešći u dobi od 6 do 11 godina (25 pacijenata). Najčešće su nastali tijekom pada u igri, s bicikla, kreveta i sl. Dominantna strana za nastanak prijeloma bila je lijeva (26 pacijenata).

U liječenju suprakondilarnih prijeloma dominira repozicija uz imobilizaciju (30 pacijenata), potom repozicija s vanjskom fiksacijom (10 pacijenata), a otvorena repozicija i unutarnja fiksacija primijenjene su tek kod 3 pacijenta.

Ključne riječi

humerus, suprakondilarni prijelom, repozicija

Abstract

Research results based on data from medical documentation of the Department of Pediatric Surgery, University Hospital Centre Osijek, are mostly not different from data found in the professional literature. Out of 43 patients with a supracondylar humeral fracture, aged fifteen years or less, there were 24 male and 19 female patients. The fractures are most common in children between 6 and 11 years of age (25 patients). The fractures occurred mostly after a fall while playing, fall from the bike, out of bed etc. The dominant side for emergence of these fractures was left (26 patients).

In the treatment of supracondylar humeral fractures, the method of choice is reposition with immobilization (30 patients), followed by reposition with external fixation (10 patients), while open reduction and internal fixation were applied in only 3 patients.

Keywords

humerus, supracondylar fracture, reposition

Uvod

Prijelomi distalnog okrajka nadlaktične kosti (suprakondilarni prijelomi) jedni su od najčešćih prijeloma u dječjoj dobi (12,5%). Dvije trećine djece hospitalizirane zbog ozljede lakta ima suprakondilarni prijelom (60-70%) [1, 2]. Dob najčešćeg pojavljivanja suprakondilarnih prijeloma je od pete do sedme godine života, s time da je učestalost prijeloma kod dječaka veća nego kod djevojčica, u omjeru 3:2. Lijeva strana dominira po učestalosti pojavljivanja suprakondilarnih prijeloma [1, 2]. Uzrok tako visoke učestalosti suprakondilarnih prijeloma objašnjava se povećanom labavošću ligamenta te stanjenošću distalnog dijela humerusa koji je sveden na dva tanka kortikalisa [1-3].

Suprakondilarni prijelomi dijele se na ekstenzijski i fleksijski tip. Prijelomi ekstenzijskog tipa čine 97-99% svih suprakondilarnih prijeloma, a posljedica su pada na ispruženu ruku s laktom u potpunoj ekstenziji [3, 4].

Rezultati

Od ukupno 43 djece, 25 (58,13%) je zadobilo suprakondilarni prijelom u dobi od 6 do 11 godina. Muške djece sa suprakondilarnim prijelomom bilo je 24 (55,81%), dok je ženske djece bilo 19 (44,18%) [5] (Grafikon 1).

Najveći broj prijeloma nastao je padom (14 pacijenata, 32,55%), padom s bicikla (7 pacijenata, 16,27%), padom u igri (4 pacijenta, 9,3%), padom iz kreveta i s tobogana (po 3 pacijenta, 6,9%). Ozljedom u prometnoj nesreći nastala su 2 prijeloma (4,6%), a direktnom ozljedom 1 prijelom (2,3%) [5] (Grafikon 2).

Veći broj suprakondilarnih prijeloma nastao je na lijevoj nadlaktici, njih 26 (60,46%), dok je na desnoj nastalo 17 prijeloma (39,53%) [5] (Grafikon 3).

¹ Klinika za kirurgiju, KBC Osijek

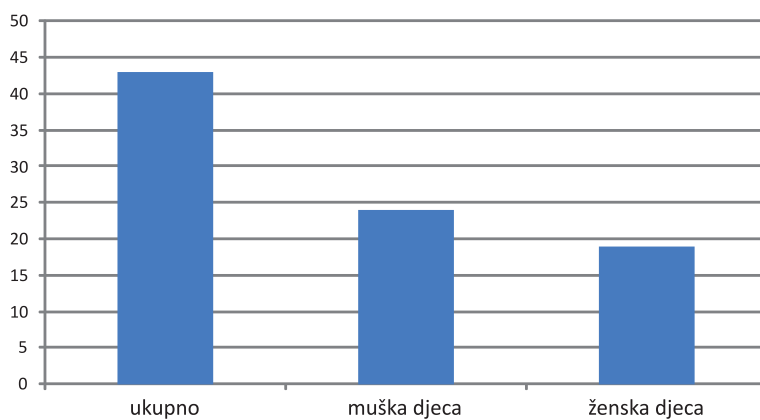
Korespondencija: Vedran Farkaš, dr. med., KBC Osijek, Klinika za kirurgiju, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, Hrvatska, e-mail: faky.doc@gmail.com

Najveći broj pacijenata liječen je repozicijom i imobilizacijom, njih 30 (69,76%), repozicijom i vanjskom fiksacijom 10 pacijenata (23,25%), a svega 3 pacijenta otvorenom repozicijom i unutarnjom fiksacijom (6,97%) [5] (Grafikon 4).

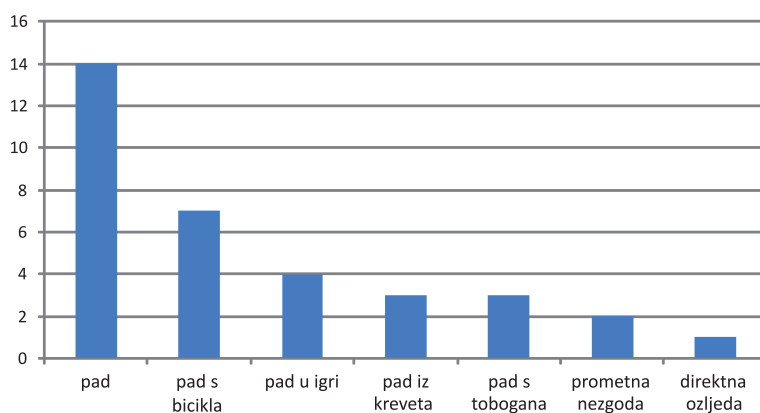
Zaključak

Suprakondilarni prijelomi humerusa jedni su od najučestalijih prijeloma kod djece. Čine čak 60-70% prijeloma u području lakta, odnosno 12,5% svih

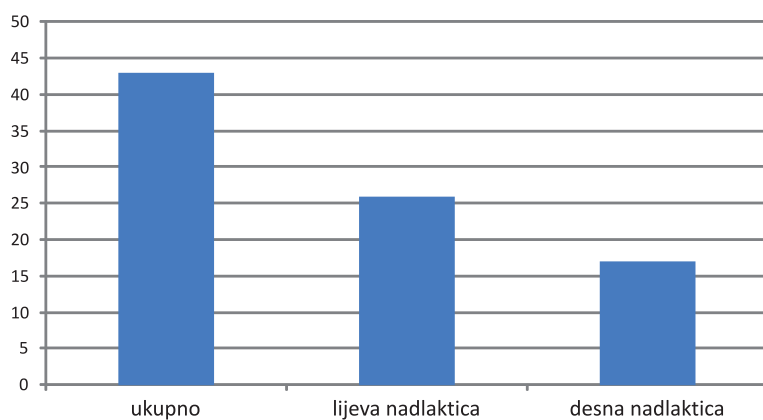
prijeloma u dječjoj dobi. Ovim prijelomima treba posvetiti veću pozornost zbog njihovih različitih oblika, nestabilnosti pojedinih tipova prijeloma nakon repozicije, pitanja dužine imobilizacije i što ranije mobilizacije lakta. Da bi se izbjegle komplikacije neophodno je što prije uputiti dijete na liječenje te izabrati adekvatnu metodu liječenja, koja se u većini slučajeva sastoji od repozicije i imobilizacije.



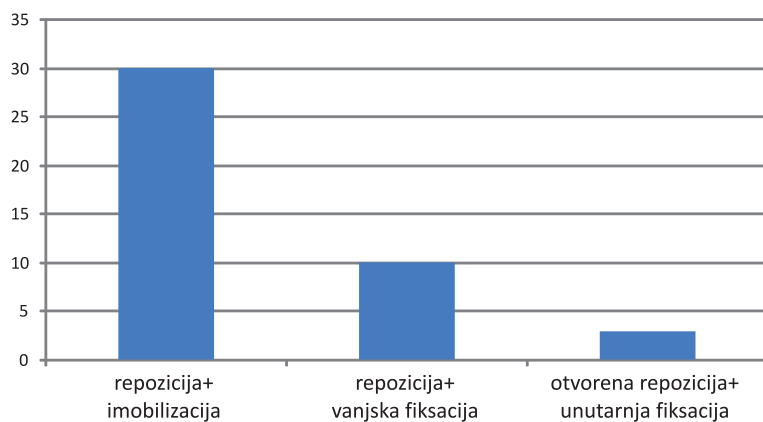
Grafikon 1



Grafikon 2



Grafikon 3



Grafikon 4

Literatura

1. Omid R, Choi PD, Skaggs D.L.: Supracondylar humeral fractures in children, *The journal of bone and joint surgery*, 2008; 90:1121-1132.
2. Matičević A: Liječenje suprakondilarnih prijeloma u djece, Osijek; Sveučilište J. J. Strossmayera, 1985.
3. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z. et al: Prijelomi i iščašenja u dječjoj dobi. U: Antabak A.: *Kirurgija*, Zagreb, 2007., pp. 31.X.
4. Smiljanić B: Prijelomi distalnog humerusa. U: *Traumatologija*, Zagreb, 2003., str. 120-122.
5. Arhiva Odjela za dječju kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KBC Osijek.

HEAD INJURIES

Ozljede glave

Running head: Head injuries

Josip Husar¹, Israel Oserohwovo²

Introduction

The prognosis of brain injuries is good in patients who respond to simple commands, are not deeply unconscious, and do not deteriorate. The prognosis is grave in patients who are rendered immediately comatose (particularly those sustaining penetrating injury) and remain unconscious for a long period of time. Any subsequent neurological improvement may indicate salvageability and should prompt reevaluation.

Neurosurgical damage control includes

- early intracranial pressure (ICP) control;
- cerebral blood flow (CBF) preservation;
- prevention of secondary cerebral injury from hypoxia, hypotension, and hyperthermia.

A motor examination of the most salvageable severely brain-injured patients will demonstrate localization to central stimulation and these patients will require expedited treatment.

Immediate intubation with adequate ventilation is the most critical first line of treatment for a severely head-injured patient.

Evacuation to the nearest neurosurgical unit, avoiding diagnostic delays, and initiating cerebral resuscitation allow for the best chance for ultimate functional recovery.

Head injury types

- 1) Blunt (closed head injury).
- 2) Penetrating.
 - Penetrating with retained fragments
 - Perforating
 - Guttering (grooving the skull)
 - Tangential
 - Cranial facial degloving (lateral temple, bifrontal)
- 3) Blast over-pressure CNS injuries.
 - A force transmitted by the great vessels of the chest to the brain; associated with unconsciousness,

confusion, headache, tinnitus, dizziness, tremors, increased startle response, and occasionally (in the most severe forms) increased ICP. Bleeding may occur from multiple orifices including ears, nose, and mouth.

- 4) Explosion results in flying fragments, with possible vehicular-collision-associated blunt injuries. Depending on the proximity to the explosion, a blast over-pressure phenomenon may also result. In a severely brain-injured patient, more deficits than indicated by the CT scan may be due to possible underlying injury to brachiocephalic vessels, shear injury or the effects of blast over-pressure with resulting cerebral vasospasm. Plain films, more useful in penetrating than blunt trauma, may reveal a burst fracture of the skull indicating the tremendous perforating force of a penetrating missile. Transventricular bihemispheric fragment tracts portend a poor prognosis.

Severe head injuries are often seen in combination with significant chest, abdomen, and extremity injuries. Very rapid hemorrhage control is the priority in the non-cranial injuries; utilizing damage control concepts and focusing attention on the head injury. All efforts should be directed toward early diagnosis and intervention of the head injury.

Traditional classification of head injuries

- 1) Closed injuries, seen more often in civilian settings
- 2) Open injuries are the most commonly encountered brain injuries in combat.
 - Scalp injuries may be closed (e.g. contusion) or open (e.g. puncture, laceration or avulsion).
 - Any scalp injury may be associated with a skull fracture and/or underlying brain injury.
 - Open scalp injuries bleed profusely, even to the point of lethal blood loss, but usually heal well when properly repaired.

¹ Retired Brigadier of the Croatian Army (HV), War Commander of the Surgical Team of the Croatian Ministry of Internal Affairs (MUP) Special Police

² Emergency Department, Obite Site Clinic, Rivers State, Republic of Nigeria

Correspondence: MSc Josip Husar, MD, Novo Mjesto 32, 10 380 Sveti Ivan Zelina, Hrvatska, josip.husar1@zg.t-com.hr

- Skull fractures may be open or closed, and are described as linear, comminuted or depressed.
- Skull fractures are usually associated with some degree of brain injury, varying from mild concussion, to devastating diffuse brain injury, to intracranial hematomas.
- Open skull fractures are prone to infection if not properly treated.

Mechanisms of injury

Primary injury is a function of the energy transmitted to the brain by the offending agent.

- Very little can be done by healthcare providers to influence the primary injury.
- Enforcement of personal protective measures (e.g. helmet, seatbelts) by the command is essential prevention.

Secondary injury results from disturbance of brain and systemic physiology by the traumatic event.

Hypotension and hypoxia are the two most acute and easily treatable mechanisms of secondary injury.

Other etiologies include seizures (seen in 30-40% of patients with penetrating brain injuries), fever, electrolyte disturbances (specifically, hyponatremia or hyperglycemia), and infection. All of the above conditions can be treated.

Elevations of ICP may occur early as a result of a space-occupying hematoma or develop gradually as a result of brain edema or hydrocephalus.

Normal ICP is 5–15 mm Hg, with normal cerebral perfusion pressure (CPP = MAP-ICP) usually around 70–80 mm Hg.

Decreases in perfusion pressure as a result of systemic hypotension or elevated ICP gradually result in alteration of brain function (manifested by impairment of consciousness), and may progress to global brain ischemia and death if not treated.

Patient assessment and triage

During the primary and secondary assessment, attention should be placed on a complete examination of the scalp and neck. Fragments that enter the cranial vault with a transtemple, transorbital or cross midline trajectory should be suspected as having **associated neurovascular injuries**. Wounds are typically contaminated by hair, dirt, and debris and should be copiously irrigated clean with control of scalp hemorrhage, but not at the expense of delaying definitive neurosurgical treatment! Scalp hemorrhage can be controlled with a head wrap, scalp clips or surgical staples; a meticulous plastic surgical closure is only appropriate after intracranial injuries have been ruled out.

Clinical staging of craniocerebral trauma

		Midbrain syndrome				Bulbar-brain syndrome	
		I	II	III	IV	I	II
Conscious		Sleepiness	Coma	Coma	Coma	Coma	Coma
Reaction to	Acoustic irritation	Turns to target	None Untargeted	None Extended limbs	None Extension automatism	None Stretch automa- tism	None None
Oculomotor	Eye	Normal	Swimming move- ments	Divergent	Divergent	Fixed Divergent	Fixed Divergent
	Pupils	Mid-open	Mid-open	Below mid-open	Below mid-open	Wide	Wide
	Reaction to light	Prompt	↓	↓	↓↓	None	None
Brainstem reflexes	Oculocephalic reflex	Slight	Puppet-head +	Puppet-head +	Slight	None	None
	Ciliospinal reflex	+	+	-	(+)	None	None
	Vestibulo-ocular reflex	+	+	Tonic reaction to cold irritation	Only ipsilateral	None	None
Body movements	Posture	Normal	Legs nut- stretched	Bend-stretch posture	Extended posture	Extended legs	Sleeping
	Tone	Normal	Legs raised	↑	↑↑	↑	Sleeping
	Spontaneous move- ments	Bulk movements	Bulk movements of arm	Bend-stretch synergism	Stretch synergism	Stretch synergism	-
	Babinski	-	(+)	+	+	+	-
Vegetative system	Respiration	Irregular	Possibly Cheyne- Stokes	↑	Mechanical respi- ration		None
	Pulse	(↑)	↑	↑	↑↑	↑↑	↓
	Blood pressure	Normal	(↑)	↑	↑↑	↑↑	↑
	Temperature	Normal	(↑)	↑	↑↑	↑↑	Normal ↓

The most important **assessment** is the vital signs. Next is the level of consciousness, best measured and recorded by the **Glasgow Coma Scale (GCS)** (see below).

Triage decisions in the patient with craniocerebral trauma should be made based on admission GCS score.

→ GCS ≤ 5 indicates a dismal prognosis despite aggressive comprehensive treatment and the casualty should be considered expectant.

→ A GCS ≥ 8 indicates that a casualty may do well if managed appropriately. In general, neurologically stable patients with penetrating head injury can be managed effectively in the ICU with airway and ventilatory support, antibiotics, and anticonvulsants while awaiting surgery.

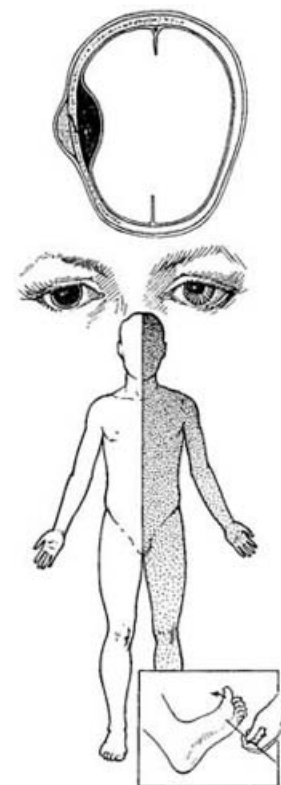
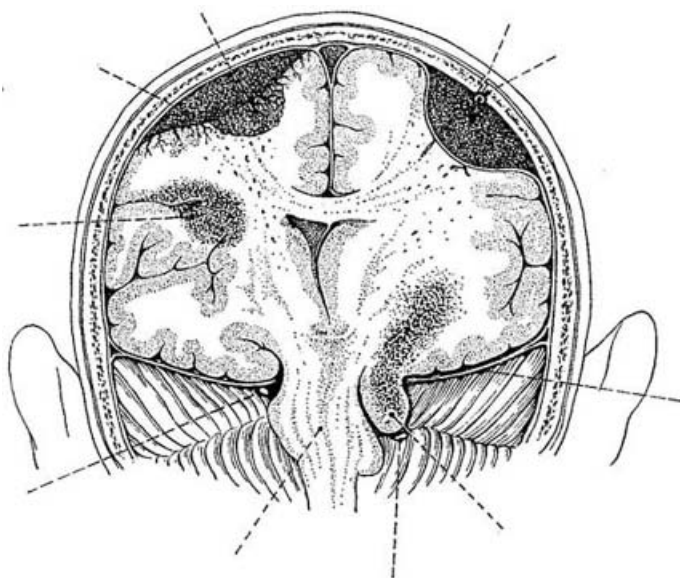
→ An exception to this would be a deteriorating patient with a large hematoma seen on CT - this should be considered a surgical emergency.

→ Casualties with GCS 6–8 can be the most reversible, with forward neurosurgical management involving control of ICP and preservation of CBF.

Another important assessment is **pupillary** reactivity.

A single dilated or nonreactive pupil adds urgency and implies the presence of a unilateral space occupying lesion with secondary brain shift. Immediate surgery is indicated. The presence of bilateral dilated or nonreactive pupils is a dismal prognostic sign in the setting of profound alteration of consciousness.

Glasgow coma and outcome scales		Points
Glasgow coma scale		
Eye opening	Spontaneous	4
	On questioning	3
	On painful irritation	2
	None	1
Verbal reaction	Orientated	5
	Confused	4
	Single words	3
	Sounds	2
	None	1
Motor reaction	After requests	6
	Targeted pain reaction	5
	Flexor mechanism	4
	Atypical flexor reaction	3
	Extensor mechanism	2
	None	1
Maximum points		15
Minimum points		3



(After Lucking, C.H. (1976))

	Phases of brain-stem damage	Midbrain syndrome				Bulbar syndrome	
		1	2	3	4	1	2
	Vigilance	Sleepiness	Stupor	Coma	Coma	Coma	Coma
	Reactivity	Retarded	Reduced	Absent	Absent	Absent	Absent
	Spontaneous motor activity						
	Motor pain reaction						
	Muscle tone	Normal	Arm support	Raised	Raised ++	Normal-lax	Lax
	Pupil width						
	Pupil reaction to light						
	Eye movement	Oscillating	Dysjointed	Absent	Absent	Absent	Absent
	Oculocerebral reflex						
	Vestibular reflex						
	Breathing						
	Temperature						
	Pulse rate						
	Blood pressure	Normal	Normal	Slightly +	Definitely raised	Reduced	Reduced + -

Management

Medical

Primary tenets are basic but vital; clear the airway, ensure adequate ventilation, and assess and treat for shock (excessive fluid administration should be avoided).

In general, patients with a GCS ≤ 12 should be managed in the ICU. ICU management should be directed at the avoidance and treatment of secondary brain injury.

→ PaO₂ should be kept at a minimum of 100 mm Hg.

→ PCO₂ maintained between 35 and 40 mm Hg.

→ **The head** should be elevated approximately 30°.

→ **Sedate patient** and/or pharmacologically paralyze to avoid "bucking" the ventilator and causing ICP spikes.

→ **Broad-spectrum** antibiotics should be administered to patients with penetrating injuries (a third-generation cephalosporin, vancomycin or Ancef, Unasyn or meropenem if acinetobacter suspected).

→ **Anaerobic** coverage with metronidazole should be considered for grossly contaminated wounds or those whose treatment has been delayed more than 18 hours.

→ **Phenytoin** should be administered in a 17 mg/kg load, which may be placed in a normal saline



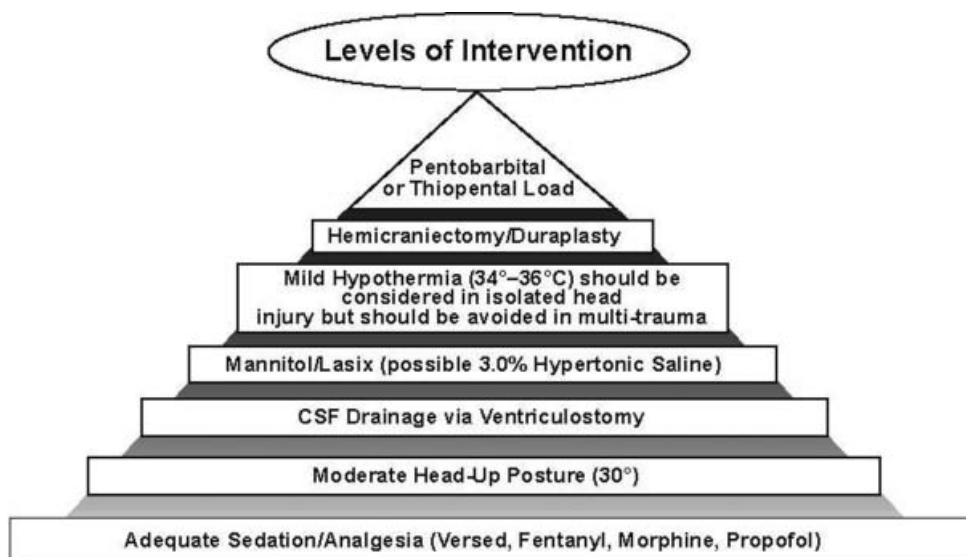
piggyback and given over 20-30 minutes (no more than 50 mg/min, because rapid infusion may cause cardiac conduction disturbances).

→ A maintenance dose of 300-400 mg/d, either in divided doses or once before bedtime, should be adequate to maintain a serum level of 10-20 Hg/L.

→ **Measure** serum chemistries daily to monitor for hyponatremia.

→ **Monitor** and treat coagulopathy aggressively.

→ **Monitoring** of ICP is recommended for patients with GCS < 8 (in essence, it is a substitute for a neurologic examination).



- 1) Sedation, head elevation, and paralysis.
- 2) CSF drainage if a ventricular catheter is in place. (Surgery)
- 3) Hyperventilation to a PCO₂ of 30 to 35 mm Hg only until other measures take effect. (Prolonged levels below this are deleterious as a result of small vessel constriction and ischemia.)
 - Refractory intracranial hypertension should be managed with an initial bolus of 1g/kg of mannitol and intermittent dosing of 0.25-0.5 g/ kg q4h as needed.
 - Aggressive treatment with mannitol should be accompanied by placement of a CVP line or even a PA catheter because hypovolemia may ensue.
- 4) Any patient who develops intracranial hypertension or deteriorates clinically should undergo prompt repeat CT.
- 5) Mild hypothermia may be considered in isolated head injury, but avoid in the multitrauma patient. Treat hypovolemia with albumin, normal saline, hypertonic saline or other volume expanders to create a euvolemic hyperosmolar patient (290-315 mOsm/L).

Blast over-pressure CNS injuries

Supportive medical therapy is usually sufficient. Only in rare cases is an ICP monitor, ventriculostomy, or cranial decompression necessary.

In the absence of hematomas the use of magnesium has been beneficial. Structures particularly sensitive include optic apparatus, hippocampus, and basal ganglia.

Delayed intracranial hemorrhages have been reported. Additionally, these patients have a higher susceptibility to subsequent injury and should be evaluated at a level 4/5 facility.

Repetitive injury and exposure to blast over- pressure may result in irreversible cognitive deficits.

General medevac rule

Neurosurgical patient after operation is ready for transportation.

Before surgery to the nearest neurosurgical unit only!



HEMOROIDI - DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Hemorrhoids - diagnostics and treatment

Skraćeni naslov: Hemoroidi - dijagnostika i liječenje

**Hrvatski liječnički zbor, Zagreb
7. studenog 2011.**

U organizaciji Hrvatskoga kirurškog društva 7. studenog 2011. u prostorima Hrvatskoga liječničkog zbora održan je stručni skup na temu „Hemoroidi - dijagnostika i liječenje“. Skup je bio namijenjen članovima Društva, specijalistima i specijalizantima kirurgije te liječnicima specijalistima i specijalizantima obiteljske medicine. Okupilo se pedesetak cijenjenih kolegica i kolega koji su aktivno sudjelovali u raspravi o ovoj uobičajenoj i svakodnevnoj bolesti. Predavanje u ime Hrvatskoga kirurškog društva održao je Tihomir Kekez, dr. med., specijalist opće i abdominalne kirurgije, djelatnik KBC-a Zagreb i znanstveni suradnik Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Predavanje Tihomira Kekeza, dr. med., usko se bavilo temom skupa, a kratak uvid u sadržaj predavanja donosimo u ovom osvrtu. Hemoroidi se kao tegoba javljaju kod 50% populacije starije od 50 godina i kod 40% žena nakon trudnoće. Predstavljaju jastučice tkiva ispod sluznice analnog kanala koji se sastoje od proširenih vena, arterija, glatkih mišića i elastičnog tkiva te služe za preciznu kontrolu vjetrova i stolice. Uslijed slabosti i istezanja elastičnih i mišićnih niti kojima su analni jastučići vezani za stijenkiju rektuma nastaju unutrašnji hemoroidi, stupnjevani u I., II., III. i IV. stadij, ovisno o težini bolesti. Vanjski hemoroidi uglavnom predstavljaju problem kada su trombozirani ili kada se javljaju u vidu kožnog nabora. U daljnjem tijeku predavanja detaljno je razjašnjena simptomatologija i uzrok nastanka hemoroidalnih tegoba. Dijagnostička evaluacija bolesti izuzetno je važna ne samo u stupnjevanju bolesti, već i u pravovremenom otkrivanju zloćudnih bolesti gastrointestinalnog trakta. Pri liječenju hemoroida istaknuta je važnost konzervativnih mjera poput prehrane i stila života, uloge antihemoroidalnih masti (Prokten® mast) i dodataka prehrani poput hesperidina i diosmina

(Prokten® kapsule), uz osvrt na pravovremene indikacije i kontraindikacije. Neizostavna tema bili su modaliteti kirurškog liječenja uz kritički osvrt i znanstvenu dokazivost uspješnosti zahvata.

Predavanje je zamišljeno kao tematsko stručni sastanak s tendencijom da se u ovakva predavanja, usmjerena ka edukaciji kirurškog osoblja, uključe i liječnici obiteljske medicine, ali i ostali medicinski djelatnici s ciljem poboljšanja liječenja bolesnika.



O važnosti ovakvih svakodневnih i učestalih tegoba svjedoči i kratki povijesni prikaz s bečkog dvora.

Kad car Franjo Josip 1890. godine analne tegobe imaše, carskog liječnika i šefa tadašnje bečke kirurgije pozvaše njegovo visočanstvo Franju Josipa pregledati.

U tmuni carske spavaonice uz svjetlost svijeća šef kirurgije dijagnozu tumora debelog crijeva postaviše. Car se bijaše silno uplašio te odmah drugo mišljenje zatražio i mladog kirurga Juliusa von Hochenegga dovedoše. On trombozirane hemoroidide dijagnosticirao te car još dugo godina poživio. Kad je trebalo novog šefa kirurgije imenovati, od ponuđenih imena car ime Juliusa von Hochenegga zaokružiše. I tako hemoroidi odlučio o mjestu predstojnika bečke kirurgije.

IN MEMORIAM

Prof. dr. sc. Ivan Bradić

25. lipnja 1932. - 6. listopada 2011., Zagreb



U ime Zavoda za kirurgiju i urologiju dječje dobi, Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb i Katedre za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, kojih je pokojnik bio istaknuti član, iskazujemo posljednju počast sjeni i djelu Ivana Bradića.

Prof. dr. sc. Ivan Bradić, redoviti profesor kirurgije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u miru, velikan je hrvatske kirurgije. Rođen je u Zagrebu 1932., a diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1957. godine. Specijalizaciju iz kirurgije završio je 1964. godine. Kao stipendist Humboldtove fondacije usavršavao se u Heidelbergu, a kasnije u Mainzu, Lausanni, Zürichu i Londonu. Voditelj Odsjeka za dječju urologiju postaje 1977., a predstojnik Zavoda za kirurgiju i urologiju 1987. godine. Njegov stručni, nastavni i znanstveni opus je impresivan.

Bio je kirurg, čovjek velikih sposobnosti i velikog radnog kapaciteta, tih i skroman, ali marljiv, ustrajan i uporan. Kao rijetko koji kirurg, poštovao je istine prirodnih znanosti i medicine. Bio je profesionalac, i nije u svom radu, a ni u radu nas svojih učenika i suradnika, prihvaćao nikakve elemente amaterizma.

Područje njegovog posebnog interesa bila je urologija dječje dobi. Od 1973. primjenjivao je u liječenju cistoureteralnog refluksa svoju vlastitu antirefluksnu plastiku na verteksu mokraćnog mjehura kojom je uspješno operirao više od četiri stotine bolesnika. Postupak i rezultati liječenja objavljeni su u BJU-u 1975. godine. Osim toga, primjenjivao je i vlastitu plastiku u području pijeloureteričnog vrata (patch plastika) u liječenju hidronefroze (Zeitschrift für Kinderchirurgie 1975.).

Sveučilišnu karijeru započeo je na Medicinskom fakultetu habilitacijom 1973., a profesor postaje 1975.

godine. Fakultetska aktivnost prof. dr. sc. Ivana Bradića bila je mnogostruka. Sudjelovao je u dodiplomskoj i postdiplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu, a od 1988. kao pročelnik Katedre organizirao je i unaprijedio nastavu kirurgije. Odgojio je brojne generacije studenata i kirurga te sudjelovao u edukaciji gotovo svih aktivnih dječjih kirurga u Hrvatskoj.

Posebna zasluga profesora Ivana Bradića je pokretanje kirurške udžbeničke publicistike u Hrvatskoj. Napisao je i uredio tri udžbenika iz kirurgije, knjigu iz dječje kirurgije te brojna kirurška poglavlja u pedijatrijskim udžbenicima i udžbeniku iz patofiziologije. Poticao je i bio nositelj iznimno razvijene publicističke aktivnosti. Bio je znanstvenik koji je objavio 207 publikacija u uglednim domaćim i međunarodnim časopisima. Ohrabrivao je nas, svoje učenike i suradnike, te nas bodrio da ustrajemo u znanstvenom i publicističkom radu u trenucima kada smo to zapostavljali zbog rutinskog stručnog posla.

S ponosom možemo reći da smo mi, njegovi učenici i suradnici, nastavili njegovo djelo.

Iako već narušena zdravlja, do kraja nije odustajao od nastavničkog i znanstvenog rada. Od njegovo šestoro unučadi, dvoje je već treća generacija koju je usmjerio i vodio u prvim koracima u medicinske znanosti. Volio je sport. I sam dobar nogometaš, bio je dinamovac, a na utakmice je prestao odlaziti, kako je sam rekao, kada su počeli igrati amaterski.

Sve to davao je pokojni Ivo Bradić samozatajno i neštedimice.

U uspomeni na njega bit će uvijek ponosa i zahvalnosti. Nezaustavljivi i neumorni Ivan Bradić zastao je, da se malo odmori. Ispravno je da u ovom trenutku predaha, prije vječnosti, čuje našu iskrenu hvalu.

Slava dru Ivi Bradiću!

Doc. dr. sc. Tomislav Luetić

Prof. dr. sc. Mate Majerović

UPUTE AUTORIMA

Instructions for authors

Zakonski zahtjevi

Acta Chirurgica Croatica objavljuje originalne istraživačke članke, prikaze slučajeva, pregledne članke i kratke obavijesti na hrvatskom ili engleskom jeziku, koji se bave suvremenim razvojem prakse i istraživanja u kirurgiji. Radovi predani za objavljivanje u časopisu moraju sadržavati izjavu da su sva istraživanja provedena na ljudima odobrena od nadležnog etičkog povjerenstva te su stoga u skladu s etičkim standardima navedenim u Helsinškoj deklaraciji iz 1964. Također, u tekstu rada mora biti jasno navedeno da su sve osobe koje su sudjelovale u istraživanju dale svoj informirani pristanak za sudjelovanje u istom prije uključivanja u istraživanje. U radovima podnesenim za objavljivanje treba izbjegavati detalje koji bi mogli otkriti identitet sudionika u provedenom istraživanju.

Sukob interesa

Autori moraju navesti postoji li financijska povezanost njih samih i organizacije koja sponzorira istraživanje. Navedena izjava mora se dodati kao poseban odjeljak prije liste referenci. Ukoliko ne postoji sukob interesa, autori moraju navesti sljedeću izjavu: „Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa“. Glavni urednik zadržava pravo odbijanja radova koji ne zadovoljavaju gore navedene uvjete. Autor se smatra odgovornim za pogrešne navode ili nemogućnost ispunjenja uvjeta. Svaki podneseni rad ocjenjuju dva neovisna ocjenjivača. Na temelju prijedloga ocjenjivača, urednik odlučuje o prihvatanju ili odbijanju određenog rada.

Postupak objave rada

Autori se pozivaju da svoje radove za objavljivanje pošalju na e-mail adresu uredništva:

petra.matjasec@kbc-zagreb.hr

Svu poslovnu komunikaciju vezanu uz časopis uputiti izravno na navedenu e-mail adresu ili na:

Acta Chirurgica Croatica
KBC Zagreb
Klinika za kirurgiju
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb
Hrvatska

Nakon prihvatanja i objave članka, izdavač će

korespondirajućeg autora opskrbiti s dva primjerka časopisa u kojem je članak objavljen.

Priprema rukopisa rada

Elemente rukopisa rada treba urediti na sljedeći način: (1) Naslov, (2) Sažetak, (3) Ključne riječi, (4) Uvod, (5) Materijal i metode, (6) Rezultati, (7) Rasprava, (8) Spoznaje i zaključci, (9) Reference, (10) Slike, (11) Tablice.

Spomenuti farmaceutski pripravci trebaju biti imenovani generičkim imenima. Zaštićena tvornička imena farmaceutskih pripravaka trebaju biti navedena sa simbolom ® (npr. Aspirin®).

Koristite standardni internacionalni način pisanja jedinica (pretvoriti ih možete na www.vin.com/calculators/default.htm).

Naslovna stranica treba sadržavati naslov rada, njegov kratki naslov (skraćeni naslov koji ne prelazi 60 slova s razmacima), imena svih autora, nazive ustanova u kojima autori rade, adresu autora kojeg se kontaktira (ime i prezime, adresa, broj telefaksa i e-mail adresa) te bilješke (fusnote) koje ukazuju na trenutnu lokaciju autora koji više ne radi u ustanovi u kojoj je rad bio izrađen. Pomoću broja zapsanog u obliku eksponenta, autoru se dodjeljuje naziv ustanove.

Sažeci

Sažetke obavezno napisati na hrvatskom i engleskom jeziku, s tim da su isti ograničeni na maksimalno 250 riječi i strukturirani sljedeći kratke naslove: Podloga, Metode, Rezultati, Zaključci. Za autore iz inozemstva sažetak će na hrvatski jezik prevesti uredništvo.

Ključne riječi

Potrebno je navesti do 5 ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku (ključna riječ može biti i imenička fraza koja se sastoji od 3 ili više riječi). Ključne riječi same po sebi trebaju biti dovoljne za klasifikaciju rada na temelju teme i korištene metodologije. Odaberite ključne riječi prema Index Medicusu i izbjegavajte kopiranje riječi iz naslova.

Reference - popis literature

Popis literature može biti napravljen korištenjem citata objavljenih radova ili radova koji su trenutno u procesu objave (in press). Navođenje citata referenci nije

dozvoljeno u sklopu sažetka rada. Točnost svih navedenih literaturnih citata odgovornost je autora. Radovi koji su u postupku objave, u pripremi, neobjavljeni radovi i podaci dobiveni osobnim komunikacijama trebaju biti citirani kao bilješke (fusnote) na dnu teksta. Reference u tekstu treba navoditi brojevima prema redu pojavljivanja kao slijed brojeva u uglatim zagradama npr. [1, 2]. Ako citat obuhvaća više od dvije reference, treba navesti prvu i posljednju s povlakom između njih npr. [1-3]. Reference treba navesti numerološki prema redu pojavljivanja u radu. Skraćeni nazivi časopisa trebaju biti u skladu s onima korištenima u Medlineu. Kod korištenja skraćenica i akronima prvi puta naziv navesti u potpunosti, a u zagradi skraćeni naziv.

Potrebno je koristiti sljedeći format:

Radovi, tj. publikacije s više od tri autora: potrebno je navesti imena samo prva tri autora nakon čega slijedi „et al“.

Članci, tj. radovi koji su u postupku objave (in press), a rukopis rada je prihvaćen za publiciranje: naslov časopisa (in press – u postupku objave).

Sažeci: autori, naslov, časopis, volumen, stranica, godina, broj sažetka (npr. Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:215s (abstr 4571)).

Reference, tj. literaturni navodi trebaju biti citirani prema Vacouverskom formatu (Ref.), npr. Publikacija, rad u časopisu Smith JJ. The world of science. Am J Sci 1999;36: 234-5.

Knjiga: Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Poglavlje knjige: Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. International review of cytology. London: Academic; 1980. pp. 251-306.

DOI članak: Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. J Mol Med (in press). DOI: 10.1007/s103530000086

Internetski dokument: Doe J (1999) Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. Available via DIALOG. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Cited 15 Jan 1999.

Uvijek treba koristiti standardnu kraticu imena časopisa prema ISSN listi kratice naslova, vidi www.issn.org.

Text

1. Pišite tekst u Microsoft Wordu. Za pisanje teksta koristite Times New Roman, font 12.
2. Koristite funkciju automatskog numeriranja stranica kako biste numerirali stranice rada.
3. Ne koristite funkcije polja.

4. Za uvlačenje teksta koristite tabulator ili druge komande, ne razmaknicu.

5. Koristite tablične funkcije u sklopu MS Worda, nemojte širiti stranice pri oblikovanju tablica. Koristite program za izjednačavanje teksta u sklopu Worda ili Math Type.

6. Slike i tablice s naslovima smjestite na kraj teksta.

7. Sve slike podnesite i kao posebnu datoteku.

Slike i tablice

Preferirani format za slike je EPS kao grafički vektor za izvođenje iz programa za crtanje; dok se TIFF format preferira za nijansirane ilustracije. EPS datoteke trebaju sadržavati i TIFF preglednicu slike. Naziv datoteke (jedna datoteka – jedna slika) treba sadržavati broj slike. Naslov slike treba biti uključen u tekst, ne u datoteku slike.

Rezolucija skenirane slike: skenirani linijski crteži trebaju biti digitalizirani s minimalnom rezolucijom od 800 dpi relativno u odnosu na konačnu veličinu slike. Za digitalno nijansiranje 300 dpi je obično dovoljno.

Ilustracije u boji: spremite ilustracije u boji kao CMYK u TIFF formatu.

Grafički vektori: svi oblici slova moraju biti uklopljeni u grafičkim vektorima. Najmanja debljina linije mora biti 0,2 mm (0,567 pt) u odnosu na konačnu veličinu.

Broj i konačna veličina slika i tablica moraju biti svedeni na najmanju mjeru dostatnu za objašnjenje teksta. Ne iznositi iste podatke i u grafovima i u tablicama. Ne koristiti „pite“ za prikaz podataka. Numerirati slike i tablice slijedom u zasebnoj seriji. Uz broj, svaka slika treba imati legendu, a svaka tablica mora imati naslov. Sve slike i tablice treba navesti u tekstu. Planirati slike kako bi stale u stupac širine 81 mm. Maksimum dostupnog prostora na jednoj stranici je 169 x 240 mm. Proporcionalno odredite visinu, širinu, veličinu tipa i simbola te mjernu liniju na slici. U konačnoj veličini slike, veličine velikih slova ili simbola ne smiju biti manje od 1,5 mm, a mjerna linija ne smije biti kraća od 0,25 mm. Grupirajte legendu za slike na posebnom listu. Naslov tablice i bilo kakve bilješke (fusnote) navedite izravno iznad, odnosno ispod tablice.

Cjeloviti članci i pregledni članci

Cjeloviti članci (radovi) i pregledni članci trebaju biti napisani što konciznije kako se ne bi narušila čista i jasna prezentacija teme. I oblik i sadržaj rada trebaju biti pažljivo pregledani kako bi se isključila bilo kakva potreba za ispravkama.

Prikaz slučaja

Prikaz slučaja mora biti edukativan i/ili naglasiti potrebu za promjenom u kliničkoj praksi. Mora prikazati originalan opis ranije neprikazanog slučaja, predstaviti

novi prikaz poznate bolesti ili ponuditi novu perspektivu slučaja koji predstavlja dijagnostički ili terapijski izazov. Prikaz slučaja mora uključivati jasan pregled sličnih slučajeva i naglasiti razliku između opisanog i prethodnih slučajeva. Prikazi slučajeva trebaju uključivati kliničke slike. Autori od pacijenata moraju tražiti pisani pristanak za objavljivanje informacija.

Kratke obavijesti

Kratke obavijesti (objave) treba pripremiti kako je gore navedeno osim sljedećeg: prosječna duljina Kratke obavijesti ne bi trebala biti duža od 1500 riječi i trebala bi sadržavati maksimalno 2 slike ili tablice. Sažetak ne bi trebao sadržavati više od 80 riječi. Pisma uredniku su dobrodošla, a prosječna dužina ne bi smjela prelaziti 750 riječi, mogu sadržavati sliku ili tablicu te popis referenci.

Ispravci

Svi potrebni ispravci bit će e-mailom poslani korespondirajućem autoru. Svi troškovi ispravaka i promjena, osim onih koji su greška sлагаča teksta, koji premašuju 10% troškova sлагanja teksta, a nastali su nakon numeriranja stranica, naplatit će se autoru rada.

Instructions for Authors

Legal Requirements

Acta Chirurgica Croatica publishes original research articles, case reports, reviews, and short communications, in Croatian or English, on current developments in surgical practice and research. Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human studies have been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in an appropriate version of the 1964 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

Conflict of Interest

Authors must indicate whether or not there is a financial relationship between them and the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section previous to the reference list. If no conflict exists, authors should state: "The authors declare that there is no conflict of interest". The editor in chief reserves the right to reject manuscripts that do

not comply with the above requirements. The author will be held responsible for false statements or for failure to fulfil the requirements. Every paper is assessed by two independent reviewers on whose recommendations the editor's decision on acceptance or rejection will be based.

Editorial Procedure

Authors are requested to submit their articles by e-mail to the Editorial Office:

petra.matjasec@kbc-zagreb.hr

For all business communication concerning the journal please use the above e-mail address or:

Acta Chirurgica Croatica
University Hospital Centre Zagreb
Department of Surgery
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb
Croatia

After the article has been accepted and published, the publisher will supply the corresponding author with 2 complimentary copies of the relevant issue.

Manuscript Preparation

Arrange the elements of the manuscript in the following order: (1) Title, (2) Summary, (3) Keywords, (4) Introduction, (5) Material and methods, (6) Results, (7) Discussion, (8) Acknowledgments, (9) References, (10) Figure captions, (11) Tables.

Pharmaceutical products have to be given with their international generic names. Protected registered trade names should appear with the symbol ® (e.g. Aspirin®).

Use the standard international way of writing units (unit converter www.vin.com/calculators/default.htm). On the title page include the title of the manuscript, its running head (condensed title, not exceeding 60 characters with spaces), the name and surname of each author, each author's affiliation, the correspondent footnote (name and surname, postal code, telefax number, e-mail address), and footnote(s) indicating the present location of any author no longer at the institution at which the work was performed. The authors' affiliations must be indicated after each name in superscript numbers.

Abstracts

Provide abstracts in Croatian and English, each limited to 250 words and structured by the following run-in heads "Background", "Methods", "Results", "Conclusions". For authors from abroad the abstract will be translated by the editors.

Keywords

Provide up to 5 keywords in Croatian and English (a keyword may be a noun phrase consisting of 3 or more words). Keywords should allow an appropriate classification of the paper in regard to the methodology and field of application. Choose them according to Index Medicus, do not merely duplicate words from the title.

References

References may be made to published work and papers in press. Reference citations are not permitted in the abstract of a paper. Authors are responsible for the accuracy of all literature citations. Work in progress, in preparation, unpublished work, and personal communications should be cited as footnotes. References should be listed numerically in the text in the order of appearance as parenthesized consecutive numbers, e.g., [1, 2]. Where there are more than two references, the citation should appear as hyphenated numbers, e.g., [1-3]. Abbreviations of journals should conform to those used in Medline. The first time you use an abbreviation or acronym, spell out the full expression followed by the abbreviation or acronym in brackets.

The following formats must be used:

Journal article with one, two, or three authors: all of the authors are listed. Journal article with more than three authors: only the first three authors are listed following "et al".

Journal article in press (manuscript has been accepted for publication): Journal name (in press).

Abstracts: Authors, Title, Journal, Volume, Page, Year, Abstract number, e.g., Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:215s (abstr 4571)

References should be quoted according to the Vancouver Format (Ref.), e.g. Journal article Smith JJ. The world of science. Am J Sci 1999;36: 234-5.

Book: Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Book chapter: Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. International review of cytology. London: Academic; 1980. pp. 251-306.

Article by DOI: Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. J Mol Med (in press). DOI: 10.1007/s103530000086.

Online document: Doe J (1999) Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. Available via DIALOG. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Cited 15 Jan 1999.

Always use the standard abbreviation of a journal's

name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see www.issn.org.

Text

1. Please write your text in Microsoft Word. Use Times New Roman, font 12 for text.
2. Use the automatic page numbering function to number the pages.
3. Do not use field functions.
4. For indents use tab stops or other commands, not the space bar.
5. Use the table functions of your word processing program, not spread sheets, to make tables. Use the equation editor of your word processing program or Math Type for equations.
6. Place any figure captions or tables at the end of the manuscript.
7. Submit all figures as separate files and do not integrate them in the text.

Figures and Tables

The preferred figure formats are EPS for vector graphics exported from a drawing program and TIFF for halftone illustrations. EPS files should contain a preview in TIFF of the figure. The file name (one file for each figure) should include the figure number. Figure captions should be included in the text and not in the figure file. Scan resolution: scanned line drawings should be digitized with a minimum resolution of 800 dpi relative to the final figure size. For digital half tones, 300 dpi is usually sufficient.

Color illustrations: Store color illustrations as CMYK in TIFF format.

Vector graphics: All fonts used in the vector graphics must be embedded. The minimum line width should be 0.2 mm (i.e., 0.567 pt) relative to the final size.

The number and final size of illustrations and tables must be kept to the minimum required for clarification of the text. Do not give the same data both in tables and graphs. Do not use pie charts. Number figures and tables consecutively in separate series. In addition to the number, each figure must have a legend and each table must have a title. All figures and tables must be cited in the text. Plan figures to fit into the column width of 81 mm. The maximum space available on one page is 169 by 240 mm. Scale the length, width, point size of type and symbols, and line weights of a figure proportionally. At the final size of a figure, no capital letter or symbol should be smaller than 1.5 mm and no line weight should be less than 0.25 mm. Group the legends for figures on a separate sheet. Give the title and any footnotes of a table directly above and below the table.

Full Papers and Reviews

Full Papers and Reviews should be written as concisely as possible without impairing the clear and precise presentation of the subject matter. Both form and content of the paper should be carefully checked to exclude the need for corrections.

Short Communications

Short Communications should be prepared as described above except for the following: the average length of Short Communications should not exceed 1500 words and a maximum of 2 figures or tables is accepted. The summary should not exceed 80 words.

Case Reports

Case Reports should be have educational value and/or highlight the need for a change in a certain clinical practice. They must provide an original description of a previously unreported entity or report new presentation of a known disease or a new perspective

of a case which poses a diagnostic and therapeutic challenge. Case Reports should include a comprehensive review of similar cases and emphasize the differences between present and previous cases. Case reports should be accompanied by clinical images. Authors should seek from the patients a written and signed consent to publish the information.

Letters to the Editor

Letters to the Editor are welcome, should be a maximum of 750 words, and may include a table or figure and references.

Corrections

All necessary corrections will be sent by e-mail to the corresponding author. The costs of corrections and changes, except the ones made in typesetting, which exceed 10% of typesetting costs, and were made after page numeration, will be charged to the author.

Ožiljci

Ožiljci su područja fibroznog tkiva koje nastaje kao rezultat biološkog procesa kojim se popravljaju oštećenja kože i drugih tkiva u tijelu.

Zacjeljivanjem rane stvara se ožiljak koji je, nakon opsežnog preoblikovanja, sličan (ali nikad jednak) strukturi i funkciji kože prije oštećenja.

Najvidljivije su vrste ožiljaka hipertrofični i keloidni ožiljci. Za njih su karakteristični pretjerana proliferacija fibroblasta i odlaganje kolagena (fibroza).

Inovacija u tretmanu ožiljaka

Remescar je inovativan silikonski stik namijenjen njezi ožiljaka. Jedinstven oblik primjene jakog djelovanja, kojim se stvara **tanak i diskretan polupropusni film** i time sprečava križna kontaminacija, omogućava jednostavnu i brzu primjenu te izravno djelovanje aktivnih sastojaka na ožiljak.

Način djelovanja

1. Silikon

• HIDRATACIJA

Način djelovanja silikona temelji se na okluziji i hidrataciji ožiljnog tkiva. Međutim, stupanj okluzije presudan je za učinkovitost tretmana i on mora biti optimalan. Također, hidratiziranost kože može utjecati na učinak keratinocita na fibroblaste u koži te tako smanjiti produkciju kolagena.

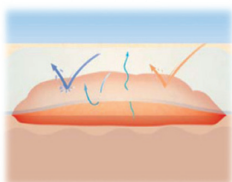
Silikon ima vodeću ulogu u tretmanu ožiljaka jer, za razliku od drugih preparata, omogućava okluziju optimalnog stupnja, i to na vrlo učinkovit način. Silikonski film stvara **polupropusnu barijeru** koja omogućuje koži da i dalje diše, smanjujući istodobno gubitak vlage, zbog čega koža ostaje hidratizirana.

Blago povećanje temperature kože pod okluzijom također može utjecati na povećanje aktivnosti kolagenaze, enzima koji razgrađuje kolagen.

• ZAŠTITA

Zahvaljujući učinkovitom stvaranju filma, nastat će mikrookruženje koje štiti mjesto ožiljka od prodora patogena te od kemijskih i fizikalnih oštećenja. Takvi zaštitni uvjeti omogućuju normalizaciju oblikovanja kolagena.

Sve to dovodi do modulacije stvaranja kolagena i povećanja prokrvljenosti na tretiranom području, što je i potvrđeno intrakutnom spektrofotometrijom. Pri tome silikon ublažava simptome kao što su crvenilo, preosjetljivost, zatezanje i svrbež kože.



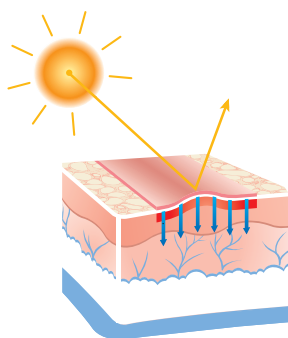
2. UV zaštita – SPF 15

Zna se da UV zračenje smanjuje sposobnost odgovora kože na traumu i usporava zacjeljivanje ozljede. Zato je UV zaštita vrlo važna u kirurških bolesnika nakon operacije te se, u skladu s time, UV zaštita ožiljaka preporučuje **najmanje šest mjeseci**.

Međutim, iako su UV-B zrake jedna od najštetnijih sastavnica Sunčeva zračenja, UV-A zrake odgovorne su za mnogobrojne morfološke i biokemijske procese koji dovode do fotostarenja kože. Zbog toga je vrlo važno da **zaštita od sunca bude širokog spektra**.

Remescar sadržava **dvije vrste UV filtra** za zaštitu ožiljaka:

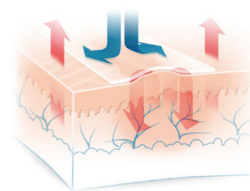
- **Butil-metoksidibenzolmetan** najjači je UV-A filtar
- **Titanijev dioksid** jedan je od najčešće upotrebljivanih neorganskih filtara za zaštitu od UV-B zračenja.



3. Polivinilpirolidon (PVP)/polivinilni alkohol (PVA) i beta-glukan

Riječ je o tvarima koje zahvaljujući velikoj molekularnoj masi ne prodiru kroz slojeve kože i imaju sposobnost **formiranja učinkovitog filma** koji koži pruža zaštitu od vanjskih utjecaja. Kombinacija sintetskih polimera (PVP, PVA) i bioloških makromolekula (beta-glukana) daje odgovarajuća mehanička svojstva filma koji je biokompatibilan s kožom. Oni omogućavaju **pravilno izbalansiranu hidrataciju**, što **ubrzava proces zarastanja ozljeda** i poboljšava funkcije kože bez stvaranja pretjerano vlažnog okruženja koje može povećati rizik od bakterijske infekcije.

Polimerni film također ima svojstva kao što su elastičnost, transparentnost i nizak stupanj propuštanja vlage, a pri tome je i nepropusan za bakterije i iako se uklanja, ne oštećujući obnovljenu kožu.



HR23.PJ.V1.11.12

Proizvođač:
Sylphar NV, Belgija

Nositelj upisa:
Clinres farmacija d.o.o., Srebrnjak 61, 10000 Zagreb
info@adriaticbst.com